

**NÜKLEER TIP UYGULAMALARININ
HASTALARDAKİ SERBEST RADİKALLER
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ekrem ÇİÇEK

**Doktora Tezi
FİZİK ANABİLİM DALI
ISPARTA 2005**

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NÜKLEER TIP UYGULAMALARININ HASTALARDAKİ SERBEST
RADİKALLER ÜZERİNE ETKİLERİ**

EKREM ÇİÇEK

DANIŞMANLAR

Prof. Dr. Semiha BAHÇELİ

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

DOKTORA TEZİ
FİZİK ANABİLİM DALI

ISPARTA 2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
SİMGELER DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.2. Kaynak Özetleri.....	4
2. KAYNAK BİLGİSİ.....	7
2.1. Serbest Radikaller.....	7
2.1.1. Serbest Radikal Oluşumu ve Reaktif Oksijen Türleri.....	8
2.1.1.1. Süperoksit Radikali.....	8
2.1.1.2. Hidrojen Peroksit.....	10
2.1.1.3. Hidroksil Radikali.....	12
2.1.1.4. Singlet Oksijen.....	12
2.1.1.5. Nitrik Oksit.....	13
2.1.2. Serbest Radikal Kaynakları.....	13
2.1.3. Serbest Radikallerin Etkileri.....	15
2.1.3.1. Membran Lipitlerine Etkileri.....	15
2.1.3.2. Proteinlere Etkileri.....	15
2.1.3.3. Nükleik Asitler ve DNA' ya Etkileri.....	16
2.1.4. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	16
2.1.4.1. Doğal (Endojen) Antioksidanlar.....	16
2.1.4.2. Ekzojen Antioksidanlar (İlaçlar).....	17
2.1.4.3. Antioksidan Etki Tipleri.....	17
2.1.4.4. Enzimatik Antioksidanlar.....	18
2.1.4.4.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	18
2.1.4.4.2. Glutatyon Peroksidaz (GPx).....	18
2.1.4.4.3. Katalaz.....	19

2.1.4.5. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	19
2.1.4.5.1. C Vitamini.....	19
2.1.4.5.1. E Vitamini.....	20
2.1.5. Serbest Radikaller ve Hastalıklar.....	21
2.1.6. Serbest Radikalleri Araştırma Metotları.....	22
2.2. İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri.....	23
2.2.1. Radyasyon Etkisinin Mekanizması.....	26
2.2.1.1. Fiziksel Olay.....	26
2.2.1.2. Fiziko-kimyasal Olay.....	27
2.2.1.3. Kimyasal Olay.....	27
2.2.1.4. Biyolojik Olay.....	28
2.2.2. Radyasyon Hasarını Belirleyen Faktörler.....	28
2.2.2.1. Radyasyon Tipi.....	28
2.2.2.2. Radyasyonun Alımı ve Doz Oranı.....	28
2.2.2.3. Ortam Isısı.....	29
2.2.2.4. Radyosensitivite.....	29
2.2.2.5. Hücrelerin Tamir Kapasitesi.....	29
2.2.2.6. Hücre-Dönem Fazı.....	29
2.2.2.7. Doku Oksijenleşme Düzeyi.....	30
2.3.3. Relatif Biyolojik Etki (RBE).....	30
2.3.4. Radyasyonun Neden Olduğu Hücre Hasarı.....	31
2.3.5. Radyasyonun Somatik Etkileri.....	32
2.3.6. Radyasyonun Erken Etkileri.....	32
2.3.6.1. Akut Tüm Vücudun Maruz Kalma Sendromları.....	32
2.3.7. Tıbbi Prosedürlerden Radyasyona Maruz Kalma.....	33
2.4. Nükleer Tıp Uygulamaları.....	33
2.4.1. Nükleer Tıp Tarihçesi.....	33
2.4.2. Nükleer Tıpta Sıklıkla Kullanılan Terminolojik Kavramlar.....	35
2.4.3. Nükleer Tıbbın Kullanım Alanları.....	35
2.4.4. Nükleer Tıp Tetkikleri.....	35
2.4.5. Radyofarmasötikler.....	36
2.4.5.1. Biyoaktif Bileşenin Seçimi.....	37

2.4.5.2. Tanı Amaçlı İdeal Radyofarmasötikler.....	37
2.4.5.2.1. Elde Edilme Kolaylığı.....	37
2.4.5.2.2. Efektif Yarı Ömür.....	38
2.4.5.2.3. Radyasyon Tipi ve Enerjisi.....	38
2.4.5.2.4. Hedef Organdaki Tutulum ve Metabolik Uygunluk	39
2.4.5.2.5. Hasta Güvenliği ve Radyasyon Dozu.....	39
2.4.5.3. Tedavide Kullanılan İdeal Radyofarmasötikler.....	40
2.4.5.4. Nükleer Tıpta Kullanılan Radyonüklidler.....	40
2.4.5.5. Radyonüklidlerin Üretimi.....	41
2.4.5.5.1. Nükleer Reaktörler.....	41
2.4.5.5.2. Siklotron (Hızlandırıcı).....	41
2.4.5.5.3. Radyonüklid Jeneratörleri.....	43
2.4.5.6. Radyofarmasötiklerde Bağlama İşlemi.....	45
2.4.5.6.1. Kimyasal Sentez.....	45
2.4.5.6.2. Moleküle Yabancı Olan Radyonüklidin Bağlanması.....	46
2.4.5.6.3. Teknesyum ile İşaretleme.....	46
2.4.5.6.4. Radyonüklidlerin Yer Değiştirmesi.....	46
2.4.5.7. Radyofarmasötiklerde Kalite Kontrolü.....	46
2.4.5.7.1. Radyoizotopik Saflık.....	47
2.4.5.7.2. Kimyasal ve Radyokimyasal Saflık.....	47
2.4.5.7.3. Radyoassay.....	48
2.4.5.7.4. Stabilite.....	48
2.4.5.7.5. Biyolojik Testler.....	48
2.4.5.8. Radyofarmasötiklerin Lokalizasyon Mekanizmaları.....	48
2.4.5.8.1. Dilüsyon.....	49
2.4.5.8.2. Difüzyon (Pasif Transport)	49
2.4.5.8.3. Aktif Transport.....	49
2.4.5.8.4. Metabolizmaya Katılım.....	49
2.4.6. Nükleer Tıpta Kullanılan Cihazlar.....	50
2.4.6.1. Doz Kalibratörleri.....	50
2.4.6.2. Gama Kameralar.....	51
3. MATERYAL VE METOT.....	53

3.1. Hasta Seçimi.....	53
3.1.1. Tc-99m Perteknetat ile Tiroid Sintigrafisi Yapılanlar.....	53
3.1.2. Tc-99m Perteknetat DTPA (Dietilen Triamin Pentaasetik Asit) ile Böbrek Sintigrafisi Yapılanlar.....	53
3.1.3. Tc-99m Perteknetat MDP (Metilen difosfanat) ile Kemik Sintigrafisi Yapılanlar.....	54
3.1.4. Talyum-201 ile Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Yapılanlar.....	54
3.1.5. I-131 ile Hipertiroidi Tedavisi Yapılanlar.....	54
3.2. Kan Numunelerinin Hazırlanması.....	55
3.3. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar.....	55
3.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	55
3.4.1. Süperoksid Dismutaz İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	55
3.4.2. Glutasyon Peroksidaz İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	56
3.4.3. Katalaz İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	56
3.4.4. MDA İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	56
3.5. Kullanılan Çözeltiler.....	56
3.5.1. Süperoksid Dismutaz İçin Kullanılan Çözeltiler.....	56
3.5.2. Glutasyon Peroksidaz İçin Kullanılan Çözeltiler.....	57
3.5.3. Katalaz İçin Kullanılan Çözeltiler.....	57
3.5.4. MDA İçin Kullanılan Çözeltiler.....	58
3.6. Metod.....	58
3.6.1. Süperoksid Dismutaz Ölçümü.....	58
3.6.2. Glutasyon Peroksidaz Ölçümü.....	59
3.6.3. Katalaz Ölçümü.....	60
3.6.4. Malondialdehid (MDA) Ölçümü.....	60
3. 7. İstatistiksel Analiz.....	61
4. BULGULAR.....	62
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	72
6. KAYNAKLAR.....	79
ÖZGEÇMİŞ.....	85

ÖZET

Hücrelerdeki radyasyon hasarlarının çoğu oksidatif stresten kaynaklanır. Hidroksil radikalının ($\cdot OH$), organizmada üretilen tüm serbest radikallerin en zararlısı olduğu kabul edilmektedir. İyonize radyasyon ışınlama ve absorblama dozlarına, ışınlamanın sürekli veya kesikli olmasına ve ışınlanan dokunun radyasyona karşı dayanıklılığına bağlı olarak canlı hücrelerde çeşitli değişikliklere sebep olurlar. Reaktif oksijen radikalleri ve serbest radikaller oksijenin indirgenmesiyle nükleik asitler, lipitler, proteinler ve karbonhidratlar gibi hücrenel makromoleküllere zarar verirler. İyonize radyasyonun canlı hücrelerle etkileşimi, çeşitli reaksiyon ürünlerine ve kompleks zincir reaksiyonlarına neden olur.

Çalışmamızda, nükleer tıp uygulamalarının hastalardaki serbest radikaller üzerine etkileri incelendi. Bu çalışmaya Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi, Tc-99m DTPA ile böbrek sintigrafisi, Tc-99m MDP kemik sintigrafisi, Talyum-201 ile miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılanlar ve I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılanlar dahil edildi. Radyofarmasötik enjeksiyonundan önce, 1 saat sonra ve 3 saat sonra hastalardan kan örnekleri alındı.

Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) enzim aktiviteleri hasta eritrositlerinde ölçüldü. Aynı zamanda eritrosit malondialdehit (MDA) seviyeleri ölçüldü.

SOD, GPx ve CAT enzim aktiviteleri radyofarmasötik enjeksiyonundan 1 saat ve 3 saat sonra azaldı. MDA düzeyi radyofarmasötik enjeksiyonundan 1 saat azaldı fakat 3 saat sonra arttı.

ANAHTAR KELİMELER: Nükleer Tıp Uygulamaları, İyonize Radyasyon, Serbest Radikaller, Oksidatif Stres.

ABSTRACT

Radiation injury to living cells is, to large extent, due to oxidative stress. Hydroxyl radicals (OH), considered the most damaging of all free radicals generated in organisms. When interacting with living cells, it caused a variety of changes depending on exposed and absorbed dose, duration of exposure and interval after exposure and susceptibility of tissues to ionizing radiation. Reactive oxygen species and free radicals induced by partial reduction of oxygen react with cellular macromolecules (i.e., nucleic acids, lipids, proteins and carbohydrates) and damage them. The interaction of ionizing radiation with living cells induces a variety of reaction products and a complex chain reaction.

In our study, we examined effect of nuclear medicine studies on free radicals in patients. Patients who had thyroid scintigraphy with Tc-99m pertechnetate, dynamic renal scintigraphy with Tc-99m DTPA, bone scintigraphy with Tc-99m MDP, Tl-201 myocardial perfusion scintigraphy and treatment hyperthyroidism with I-131 were included in this study. The blood samples were taken from patients before, 1 hour after and three hours after injection of the radiopharmaceutical.

The enzyme activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) and catalase (CAT) were measured in the erythrocyte of the patients. Also Erythrocyte malondialdehyde (MDA) levels were measured.

The enzyme activities of SOD, GPx and CAT were decreased 1 and 3 hours after injection of the radiopharmaceutical. MDA levels were decreased 1 hour after but increased 3 hours after injection of the radiopharmaceutical.

KEY WORDS: Nuclear Medicine Studies, Ionizing Radiation, Free Radicals, Oxidative Stress.

TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamamda ilgi ve desteğini esirgemeyen çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı hazırlayan Danışman Hocam Prof. Dr. Semiha BAHÇELİ 'ye ve İkinci Danışman Hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ 'a şükranlarımı sunarım.

Deneyleerin yapılmasında gerekli ortamı hazırlayan S.D.Ü. Araştırma ve Uygulama Hastanesi Başhekimi Prof. Dr. Namık DELİBAŞ 'a ve deneyleerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Emin Şavik 'e şükranlarımı sunarım.

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 808 numaralı proje ile desteklenmiştir. Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimine teşekkürlerimi sunarım.

Ekrem ÇİÇEK

SİMGELER DİZİNİ

BT	Bilgisayarlı tomografi
CAT	Katalaz
DNA	Dioksiribo nükleik asit
DTPA	Dietilen triamin pentaasetik asit
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
ESR	Elektron spin rezonans
G1	DNA öncesi sentetik fazı
G2	DNA sonrası sentetik fazı
GPx	Glutasyon peroksidaz
HNE	Hidroksinonenal
ICRP	International commission on radiological protection
LET	Lineer enerji transferi
M	Mitoz
MDA	Malondialdehit
MDP	Metilen difosfanat
MR	Manyetik rezonans
O	Hücrenin en son belirlenen hiç büyümeme fazı
PET	Pozitron emisyon tomografi
PMT	Fotomultiplier tüp
PUFA	Poliansatüre yağ asitleri
RBE	Relatif biyolojik etki
ROS	Reaktif oksijen radikalleri
S	DNA sentetik fazı
SOD	Süperoksit dismutaz
Tb	Biyolojik yarılanma süresi
TBA	Tiobarbitürik asit

TCA	Trikloroasetik asit
Te	Efektif yarılanma süresi
Tf	Fiziksel yarılanma süresi
US	Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.2.1.	Alfa, beta ve gama ışınlarının giriş güçleri..... 24
Şekil 2.2.2.	Radyasyon kaynakları..... 25
Şekil 2.4.5.2.3.1.	İzotop enerjisi ile görüntü kalitesinin değişimi..... 39
Şekil 2.4.5.5.3.1.	Mo-Tc jeneratörünün şematik görünümü..... 43
Şekil 2.4.5.5.3.2.	I-131 in bozunum şeması..... 44
Şekil 2.4.5.5.3.3.	Tl-201 in bozunum şeması..... 45
Şekil 2.4.6.2.1.	Gama kamera..... 51
Şekil 4.1.	MDA düzeyleri..... 67
Şekil 4.2.	Tüm hastalarda MDA düzeyleri..... 68
Şekil 4.3.	SOD düzeyleri..... 68
Şekil 4.4.	Tüm hastalarda SOD düzeyleri..... 69
Şekil 4.5.	GPx düzeyleri..... 69
Şekil 4.6.	Tüm hastalarda GPx düzeyleri..... 70
Şekil 4.7.	Katalaz düzeyleri..... 70
Şekil 4.8.	Tüm hastalarda katalaz düzeyleri..... 71

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.3.3.1. Relatif biyolojik etki değerleri.....	30
Çizelge 2.3.4.1. Ortalama radyasyon dozuna göre hücrel hasar tipleri.....	31
Çizelge 2.4.5.4.1. Nükleer tıpta sıklıkla kullanılan radyonüklidler.....	42
Çizelge 4.1. Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi yaptıran hastalarda eritrosit antioksidan enzim düzeylerinin ortalamaları ve standart sapmaları.....	62
Çizelge 4.2. Tc-99m perteknetat DTPA ile böbrek sintigrafisi yaptıran hastalarda eritrosit antioksidan enzim düzeylerinin ortalamaları ve standart sapmaları.....	63
Çizelge 4.3. Tc-99m perteknetat MDP ile kemik sintigrafisi yaptıran hastalarda eritrosit antioksidan enzim düzeylerinin ortalamaları ve standart sapmaları.....	64
Çizelge 4.4. Talyum-201 ile miyokard perfüzyon sintigrafisi yaptıran hastalarda eritrosit antioksidan enzim düzeylerinin ortalamaları ve standart sapmaları.....	65
Çizelge 4.5. I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılan hastalarda eritrosit antioksidan enzim düzeylerinin ortalamaları ve standart sapmaları.....	66
Çizelge 4.6. Tüm hastalarda eritrosit antioksidan enzim düzeylerinin ortalamaları ve standart sapmaları.....	67

1. GİRİŞ

Serbest radikal, dış yörüngesinde tek sayıda elektron bulunan bir atom veya moleküldür. Hem organik hem de inorganik moleküller halinde bulunurlar.

Serbest radikaller son yıllarda en çok üzerinde durulan ve araştırmaların yoğunlaştığı konulardan biridir. Serbest radikallerin hücresel kaynakları, rol oynadıkları reaksiyonlar ve serbest radikal hasarını önleyici antioksidan mekanizmaların açıklığı kavuşması, pek çok hastalık için önemlidir.

Elektron transferi, enerji üretimi ve pek çok diğer metabolik işlevde temel oluşturur. Ancak zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur. Serbest radikallerin yaşlanma ve dejeneratif hastalıklara neden olduğu 50 yıldır bilinmektedir.

Serbest radikaller etkilediği atomun, dolayısıyla da o atomun bulunduğu maddenin görevini yapamamasına neden olur. Etkilenen maddenin biyolojik önemine ve onun tamir edilip edilememesine bağlı olarak geçici veya kalıcı etkiler gözlenir.

Genelde oksijen, hidrojen ve hidroksil tipinde olan serbest radikaller, elektron açıklarını elektron verme özelliği yüksek olan antioksidanlardan sağlayabilirler. Antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize ederek vücudun serbest radikallerden etkilenmemesini veya kendini yenilemesini sağlayan maddelerdir. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Günümüzde serbest radikallerin tüm sistemlerle ilgili pek çok hastalığa sebep olduğu düşünülmektedir.

Hücresel hasara yol açma potansiyeli bulunan bu oksidan ajanların yıkıcı etkilerine karşı organizma bir takım savunma mekanizmalarına sahiptir. Bu mekanizmalar oluşan serbest radikallerin öncülerini yada kendilerini temizleyerek etki göstermektedirler. Bu sistemin sağlıklı işlemesi ve serbest radikallerle antioksidanlar

arasındaki dengenin korunması, organizmanın canlılığını sürdürmesi açısından çok önemlidir.

En basit tanımıyla nükleer tıp, hastalıkların tanı ve tedavisinde radyoaktif maddelerin kullanımınıdır.

Halen ülkemizde üniversitelerde, büyük illerin devlet ve sigorta hastaneleri ile bazı özel merkezlerde hizmet veren nükleer tıp bölümlerinde hemen hemen her organ sistemiyle ilgili fonksiyonel ve anatomik görüntüleme yapılabilmektedir. Bu merkezlerde yapılan tanısal tetkikler tiroid, kemik, kalp, böbrek ve diğer birçok organın ve hastalığın sintigrafik görüntülenmesi olup aynı zamanda tiroid hastalıkları başta olmak üzere bazı tümöral hastalıkların tedavisi de yapılmaktadır.

20. yy' ın 3. çeyreğinde çok hızlı bir gelişme gösteren nükleer tıp, radyolojide kesit görüntüleme yöntemlerinin ortaya çıkması ile bir yavaşlama dönemine girmiştir. Ancak radyolojide görüntüleme yöntemlerinin daha çok anatomiye dayalı olması, nükleer tıpta fizyolojiye (fonksiyona) dayalı görüntülerin ağırlık kazanarak yeniden atağa geçmesine neden olmuştur.

Radyasyonun nükleer tıptaki anlamı enerji geçiştir. Alfa ve beta radyasyonları partiküler (tanecik) tipte radyasyondur. Partiküler radyasyon, taneciklerin yüksek hızla kazandıkları kinetik enerji olarak tanımlanır. Gama ve X-ışınları elektromagnetik radyasyon sınıfına girerler. Enerjinin uzayda ışık hızıyla titreşerek taşınması elektromagnetik radyasyondur. Elektromagnetik radyasyonlar dalga yapısındadırlar ve ışık hızıyla hareket ederler.

Yapay radyonüklidin nükleer tıp uygulamalarındaki rolü çok önemlidir. Çünkü izlenebilmekte, sayılabilmekte, saptanabilmekte ve tedavi amacıyla kullanıldığı zaman da fiziksel özellikleri nedeniyle radyasyonun biyolojik etkileri aracılığı ile bize katkı sağlamaktadır.

Nükleer Tıbbın tedavide kullanım amacı, kanser veya süperaktif tiroid bezi gibi, vücuttaki istenmeyen veya iyi çalışmayan dokuların yok edilmesidir. Bu etki, nükleer radyasyonların iyonlaştırma yeteneğinden kaynaklanmaktadır.

Kullanılacak radyonüklidin öncelikle fiziksel ve kimyasal özelliklerinin istediğimiz nitelikte olması çok önemlidir. Günümüzde Tc99m son derece yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yaklaşık bir yüzyıl boyunca, çeşitli canlı türleri üzerine radyasyonun etkilerini inceleyen çok kapsamlı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmalar, zararlı etkilerin sadece insanda değil, bitki ve hayvanların üreme hücrelerinde de meydana geldiği ve sonraki nesillere sonuçlarının aktarılabilirdiğini göstermiştir.

Hücreler radyasyona maruz kaldığında radyasyon enerjisi su molekülleri ile etkileşir ve serbest radikaller meydana gelir. Oluşan serbest radikaller hücre organellerinden özellikle DNA (Dİoksiribo nükleik asit) ile etkileşir ve zararlı etkiler ortaya çıkar.

Serbest radikaller biomoleküllerin çoğunu etkiler, ancak lipitler en hassas olanlarıdır. Lipit peroksidasyonu, lipit hidroperoksitlerinin aldehid ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesiyle son bulur. Bu ürünlerden biri olan malondialdehit (MDA), proteinlere ve DNA'ya bağlanarak kalıcı değişiklikler oluşturur.

Antioksidanlar, hücrenin hem sıvı hem de membran kısımlarında bulunabilirler ve enzimatik ve enzimatik olmayanlar şeklinde ikiye ayrılırlar. Glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimatik antioksidanlardan bazılarıdır.

Bu çalışmada, nükleer tıp bölümünde Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi, Tc-99m perteknetat DTPA (Dietilen triamin pentaasetik asit) ile böbrek sintigrafisi, Tc-99m perteknetat MDP (Metilen difosfanat) ile kemik sintigrafisi, Talyum-201 ile miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan ve I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılan

hastalarda tetkik öncesi ve radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra eritrosit MDA, GPx, CAT ve SOD düzeyleri araştırıldı.

1.2. Kaynak Özetleri

X-ışınlarının 1895 yılında W.C. Roentgen tarafından keşfedilmesinden çok kısa bir süre sonra iyonize radyasyonun insan dokusu üzerine zararlı etkilerinin olabileceğine işaret eden klinik etkiler görülmeye başlamıştır.

Bilinen ilk radyasyon yaralanması 1896'da Emile Grubbe'in çalışır haldeki bir Crooke tüpünü kaldırması nedeniyle ellerinde meydana gelen yanıklardır. Bilinen ilk radyonuklid kazası ise yine 1896'da radyoaktiviteyi keşfeden Bequerel'in radyum test tüpünü yelek cebinde unutması sonucunda göğsünde meydana gelen yanıklardır (Yülek, 1992).

X-ışınlarının meydana getirdiği ilk kanser vakasına ait rapor 1902 de yayınlanmıştır. O yıllarda X-ışınlarına fazla maruz kalma sonucu ciddi cilt reaksiyonlarının olduğu, saç ve kılların döküldüğü bilinmekteydi. Daha sonraları X-ışınlarına fazla maruz kalmanın sadece cilt üzerinde tahribat yapmakla kalmayıp, vücut organları üzerinde sistematik tahribat meydana getirdiği anlaşılmıştır (Yıldız vd., 2003).

Radyoaktif bir madde olan radyumun iç radyasyon tehlikesi ilk kez 1920 yılında New Jersey'deki bir saat fabrikasında fosforlu saat rakamını radyumlu boya ile boyayan işçi kızlarda görülmüştür (Yülek, 1992).

1939 da nükleer fisyonun keşfi ve bunu takiben askeri amaçlı kullanılmaya başlanmasıyla araştırmalar çok büyük bir ivme kazanmış, insanın kendisini ve çevreyi iyonize radyasyonun zararlı etkilerinden koruyabilmesi için biyolojik etkilerinin iyi anlaşılması zorunluluğu ortaya çıkmıştır (Bayhan, 1994).

Kullanım alanlarının araştırıldığı yaklaşık bir yüzyıl boyunca, çeşitli canlı türleri üzerine radyasyonun etkilerini inceleyen çok kapsamlı çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Bu araştırmalar sırasında, zararlı etkilerin sadece insanda değil, bitki ve hayvanların üreme hücrelerinde de meydana geldiği ve sonraki nesillere sonuçlarının aktarılabilirdiği anlaşılmıştır.

İlk kez 1954 yılında, oksijenin biyolojik sistemlerde görölen toksik etkilerinin oksijenin bazı reaktif türlerinden kaynaklanabileceği ileri sürölmüştür. Günümüzde, oksijenin canlılardaki toksik etkisinin oksijenin vücuttaki metabolizması sırasında oluşan reaktif türlerden kaynaklandığı bilinmektedir (Akkuş, 1995).

1938 yılında T. Mann ve D. Keilin adlı İngiliz araştırmacılar sığır kanından bakır içeren mavi yeşil renkli bir protein izole etmişler ve hemokuprein adını vermişlerdir. 1953'de benzer bir protein, at karaciğerinden izole edilmiş ve hepatokuprein adı verilmiştir. 1970'de eritrositteki bu proteinin bakır yanında çinko da içerdiiği tespit edilmiştir. Başlangıçta bu proteinin hiçbir enzimatik etkinliği tespit edilmemiş ve sadece bir metal deposu olduğu öne sürölmüştür. Daha sonra Amerika'da J. M. McCord ve I. Fridovich adlı araştırmacılar bu proteinin eritrositte O_2^- 'ni yıktığını ve bir SOD aktivitesi gösterdiğini ortaya koymuşlardır (Aydın vd., 2001).

GPx enzimi ilk kez 1957 yılında Amerika'da G. C. Mills tarafından hayvan dokusunda keşfedilmiştir (Aydın vd., 2001).

Radyasyon etkisiyle biyolojik etkinin başlangıcındaki ilk olay su molekülünün parçalanmasıdır. Su molekülün parçalanması ile hidroksil radikali meydana gelir (Bayhan, 1994).

Hidroksil radikali radyasyon etkisiyle oluşan serbest radikallerin en önemlisidir. Hidroksil radikalinin oluşturduğu radikaller membran lipitlerine saldırarak, membran moleküllerinin akışkanlığını, geçirgenliğini ve yapısını bozan bir zincir reaksiyonu başlatırlar (Archer ve Wills, 1973).

İyonize radyasyon absorblama dozlarına ve ışınlamanın sürekliliğine bağlı olarak canlı hücrelerde çeşitli değişikliklere sebep olurlar. İyonize radyasyonun etkisiyle

oluşan serbest radikaller nükleik asitler, lipitler, proteinler ve karbonhidratlar gibi hücrel makromoleküllere zarar verirler. (Sies, 1986).

Yapılan bir çalışmada, ratlara değişen dozlarda tüm vücut ışınlaması uygulanmıştır. Işınlamadan dört saat sonra çeşitli dokularda ve serumda SOD aktivitelerindeki değişiklikler incelenmiştir (Yamaoka vd., 1991).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, iyonize radyasyonun MDA miktarını değiştirdiği gözlenmiştir (Kaya vd., 1999).

Membran lipitlerinin radyasyonun oluşturduğu oksidatif strese maruz kalmaları sonucu lipit peroksidasyon ürünleri oluşur. Bu ürünler radyasyon sonrası oluşan toksisitenin esas nedeni olarak kabul edilmiştir. Lipit peroksidasyonu sırasında oluşan bir dialdehit olan MDA, radyasyon hasarının bir göstergesi olması açısından oldukça önemlidir. (Karbownik ve Reiter, 2000).

Yapılan bir çalışmada, fareler radyoterapi cihazı ile tüm vücut ışınlamasına maruz bırakılmışlardır. Işınlamadan 2 saat sonra alınan kan örneklerinde MDA, SOD ve GPx düzeyleri çalışılmıştır (Büyükokuroğlu vd., 2003).

Hücreler oksidatif hasara karşı enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistem ve moleküllerle korunurlar. Hücrel seviyede etkili olan enzimatik sistemler içinde birincil olan antioksidan enzimler arasında GPx, CAT ve SOD bulunur (Aydın vd., 2001).

Kanser hastalarında tümörün gelişmesini engellemek için yapılan tüm vücut ışınlamalarında plazmada toplam antioksidan kapasitelerin azaldığı gözlenmiştir (Chevion vd., 1999).

Yapılan bir çalışmada, radyoloji bölümünde çalışan teknik personel ile radyasyon ile çalışmayan sağlıklı insanların MDA aktivite düzeyleri araştırılmıştır (Serhatlıoğlu vd., 2003).

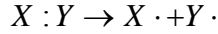
2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Serbest Radikaller

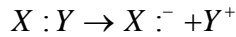
Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftir. Yarı ömürleri çok kısadır. Serbest radikaller normal metabolik olaylar sırasında oluşabilecekleri gibi çok çeşitli dış etkenlere bağlı olarak da oluşabilirler (Barber ve Harris, 1994; Halliwell, 1994).

Serbest radikaller üç yolla meydana gelirler (Cheeseman ve Slater, 1993):

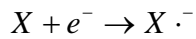
1- Kovalent bağı oluşturan elektronlardan birinin bağı atomlarından birinde, diğerinin ötekisinde kalmasıyla sonuçlanan bağı kırılması.



2- Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı. Kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomların birinde kalır. Böylece serbest radikaller değil iyonlar meydana gelir.



3- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi.



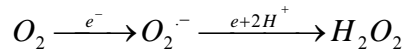
Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksiz olarak nötr olabilirler. Organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler.

İki serbest radikalın birbiri ile reaksiyona girmesi sonucu radikal olmayan bir bileşik ortaya çıkar ve her iki serbest radikal ortadan kalkar. Bir serbest radikal, radikal

olmayan bir yapıyla reaksiyona girince başka bir serbest radikal oluşturur. Bu özellik serbest radikallerin zincir reaksiyonları oluşturabilmelerini sağlar (Mccord, 1985).

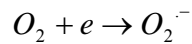
2.1.1. Serbest Radikal Oluşumu ve Reaktif Oksijen Türleri

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler, oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerin iyonları ve hidroksil radikali. Oksijen atomu toplam sekiz elektron içerir. Bu elektronlardan dış yörüngede bulunan iki tanesi eşleşmemiştir. Moleküler oksijen (O_2), iki tane eşleşmemiş elektronu bulunduğu için kendisi de bir radikaldir. Her iki atom denge halinde olduğundan bu oksijen molekülünün reaktif bir özelliği yoktur. Bu özelliğinden dolayı oksijen, diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girer. Radikal olmayan maddelerle ise daha yavaş reaksiyona girer. Oksijen en son suya indirgenir. Mitokondriyal elektron transport zinciri tarafından gerçekleştirilen bu süreçte, %1-2 oranında moleküler oksijen kaçığı meydana gelir. Bu oksijenin redüksiyonu ile süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif ürünler açığa çıkar. Bu radikaller oksijenin toksik etkisinin gerçek nedenini oluştururlar (Bast vd., 1991; Cheeseman ve Slater, 1993).



2.1.1.1. Süperoksit Radikali

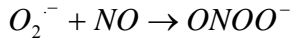
Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu, serbest süperoksit radikal anyonu ($O_2^{\cdot-}$) meydana gelir (Brunori ve Rotilio, 1984)



Diğer radikallere oranla reaktivitesi çok azdır. Oluşumuna neden olduğu radikallerle birlikte organizmada genel bir oksitleyici gibi davranmaktadır. Süperoksit, bir serbest

radikal olmakla birlikte kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Hidrojen peroksidin kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olması bakımından önemlidir (Mccord, 1993).

Süperoksidin, fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit meydana gelir.

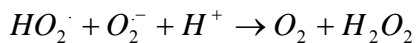


Böylece NO'nun normal etkisi inhibe edilir. Ayrıca, peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot dioksit (NO₂), hidroksil radikali (OH[·]) ve nitronyum iyonu gibi daha başka toksik ürünlere dönüşürler.

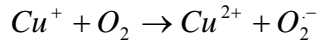
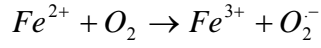
Süperoksit, düşük pH değerlerinde daha reaktif olup oksidan perhidroksil radikali (HO₂[·]) oluşturmak üzere protonlanır. Fizyolojik pH'daki protonlanmış formu % 1'den azdır. Süperoksit anyonu hem oksitleyici hem de redükleyici özelliğe sahiptir. Redükta olarak görev yaptığında, örneğin ferrisitokrom c'nin ya da nitroblue tetrazolium'un redüksiyonunda bir elektron kaybeder ve oksijene okside olur. Sitokrom C'yi indirgemesi SOD tarafından inhibe edilir. Bundan faydalanılarak SOD aktivitesi ve fagositler tarafından üretilen O₂^{· -} tayini yapılır (Weiss, 1986).

Oksidan olarak görev yaptığında, örneğin epinefrinin oksidasyonunda bir elektron alır ve hidrojen perokside indirgenir.

Süperoksit ile perhidroksil radikali birbirleriyle reaksiyona girince biri okside olur diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunda oksijen ve hidrojen peroksid meydana gelir.



İndirgenmiş geçiş metallerin otooksidasyonu da süperoksit meydana getirebilir.

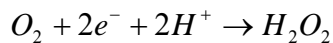


Bu reaksiyonlar geri dönüşümlüdürler. Bu yüzden, geçiş metalleri iyonlarının oksijenle reaksiyonları geri dönüşümlü redoks reaksiyonları olarak düşünülebilir.

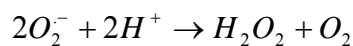
Süperoksit radikali, sülfidril gruplarının disülfidlere yükseltgenmesine ve ferrik demirin ferröz formuna indirgenerek ferritinden demirin direkt olarak ayrılmasına neden olur. Ferritin, demirin güvenli depolama formudur. Demir, süperoksit radikali ve H_2O_2 ' den OH üretimini teşvik eder (Bilinski vd., 1989; Akkuş, 1995).

2.1.1.2. Hidrojen Peroksit

Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi (H_2O_2) meydana getirir. H_2O_2 membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır (Markesbery, 1997).

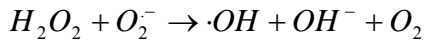


Hidrojen peroksit genellikle biyolojik sistemlerde süperoksidin dismutasyonu ile meydana gelir. İki süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluştururlar. Reaksiyon sonucu radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden bu bir dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir.

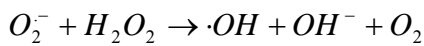
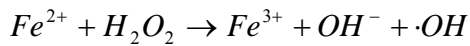
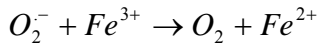


Bu dismutasyon ya spontandır ya da SOD enzimi tarafından katalizlenir. Spontan dismutasyon pH 4.8' de en hızlıdır. Bu pH' da protonlanmış ve protonlanmamış radikal konsantrasyonları eşittir. Fakat, hem protonlanmış radikalın arttığı daha asit pH' da hem de süperoksit iyonunun fazla olduğu alkali pH' da bu hız belirgin şekilde düşüktür. Süperoksidin SOD tarafından dismutasyonu ise daha geniş bir pH aralığında katalizlenir. Spontan dismutasyonun nispeten yavaş olduğu nötral yada alkali pH' da enzimatik dismutasyon daha belirgindir (Klebanoff, 1980; Cheeseman ve Slater, 1993; Akkuş, 1995)

Hidrojen peroksit, bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü süperoksit ile reaksiyona girerek, en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir.



Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir. Katalizör varlığında veya katalizörsüz oluşabilir. Fakat katalizörsüz reaksiyon çok yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekil ise çok hızlıdır ve fenton reaksiyonu adını alır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe^{3+}) süperoksit tarafından ferro demire (Fe^{2+}) indirgenir. Sonra bu ferro demir kullanılarak fenton reaksiyonu ile hidrojen peroksitten $\cdot OH$ ve OH^- üretilir.



Mitokondride bol miktarda H_2O_2 bulunur. Metal iyonları da çok olduğu için çok fazla hidroksil radikali üretimi söz konusudur. Bu metal katyonları, DNA veya hücre zarına bağlanırsa hidroksil radikali oluşumuna sebep olabilir (Reiter, 1998).

2.1.1.3. Hidroksil Radikali

Oksijen radikalleri içinde en reaktif ve en toksik etkili olanı hidroksil radikalidir ($\cdot\text{OH}$). Hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$), hidrojen peroksidin geçiş metallere varlığında indirgenmesiyle meydana gelir. Suyun yüksek enerjili iyonize radyasyona maruz kalması sonucunda da hidroksil radikali oluşur. Yarılanma ömrü çok kısadır. Oluştığı yerde büyük hasara sebep olur. Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları hidroksil oluşumundaki en önemli reaksiyonlardır (Mccord ve Day, 1978).

Hidroksil radikali oluşunca hemen üretildiği yerin birkaç Å uzaklığında herhangi bir molekülle reaksiyona girer. Reaktifliği yüksek olduğu için $37\text{ }^\circ\text{C}$ da beklenen yarılanma ömrü 1×10^{-9} saniyedir (Karbownik ve Reiter, 2000).

Nükleer ve mitokondriyal DNA, membran lipitleri ve karbonhidratları gibi, hücrenin makro molekülleri üzerine yıkıcı etki yapmamaktadır (Halliwell vd., 1993; Halliwell, 1994).

2.1.1.4. Singlet Oksijen

Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür (Akkuş, 1995). Serbest radikal olmamasına rağmen çok reaktif olması ve üretimi sırasında bazı radikal tepkimeler oluşması nedeniyle aynı aileden sayılmaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 1989). Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da neden olur.

Oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitalle yer değiştirmesiyle oluşur. Enerji absorpsiyonu ile uyarılan oksijenin paylaşılmamış dış elektronları spinlerini değiştirerek ayrı ayrı ya da aynı orbitali işgal edebilir. Bu iki forma singlet oksijen adı verilmektedir. Singlet oksijen, uyarılmış elektronların daha düşük enerji seviyelerine inmesiyle ışık yayar (Cheeseman ve Slater, 1993).

2.1.1.5. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO^\cdot), tek sayıda elektron içeren renksiz gaz şeklinde bulunan inorganik bir serbest radikaldir. Bakteriler, sigara dumanı ve egzoz gazları reaktif azot oksitleri üretir. NO kararlı bir serbest radikaldir ve fizyolojik şartlar altında birçok fonksiyonda rol oynar (Simonian ve Coyle, 1996). Hücre içi konsantrasyonu fazla arttığında nöron ölümü ile sonuçlanan toksik olayları başlatır. Nitrik oksit, biyolojik sistemlerde O_2 , O_2^\cdot ve geçiş metalleriyle reaksiyona girer. Metal ve tiyol içeren proteinlerle yürüyen reaksiyonlar, enzim aktivitelerinde zayıflamaya neden olur. Nitrik oksitin elektron transport zincirindeki demir içeren komplekslere saldırması, bozulmuş enerji metabolizmasıyla sonuçlanır. Nitrik oksit oluşumunun artması sinir hücreleri tahribatına yol açar (Reiter, 1998).

2.1.2. Serbest Radikal Kaynakları

Biyolojik sistemlerde serbest radikal oluşumu normal metabolik olayların seyri esnasında ve organizmanın çeşitli dış etkilere maruz kalmasıyla meydana gelir. Serbest radikaller, iyonize radyasyon, stres yapıcı durumlar, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar sonucunda vücuttaki biyolojik fonksiyonların yan ürünü olarak oluşurlar (Basaga, 1990).

- a- Biyolojik kaynaklar
 - i. Aktive olmuş fagositler
 - ii. Antineoplastik ajanlar: nitrofurantoin, bleomisin, doxorubicine
 - iii. Radyasyon
 - iv. Alışkanlık yapan maddeler: alkol ve uyuşturucu maddeler
 - v. Çevresel ajanlar (hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler; hiperoksi, pestisitler, sigara dumanı, solventler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar)
 - vi. Stres: Streste katekolamin düzeyi artar. Katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal kaynağıdır.

b) İntrasellüler kaynaklar

- i. Küçük moleküllerin otooksidasyonu
- ii. Enzimler ve proteinler : ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, hemoglobin
- iii. Mitokondrial elektron transportu
- iv. Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri (sitokrom P-450, sitokrom b₅)
- v. Peroksizomlar : oksidazlar, flavoproteinler
- vi. Plazma membranı : lipoksijenaz, prostoglandin sentetaz, fagositlerde NADPH oksidaz, lipit peroksidasyonu
- vii. Oksidatif stres yapıcı durumlar : iskemi, travma, intoksikasyon

Hücrelerde serbest radikal üretimi, bazı yabancı toksik maddeler tarafından da büyük oranda arttırılabilir. Bu maddeler ya doğrudan serbest radikal üretirler veya antioksidan aktiviteyi düşürürler. Bu tip maddeler dört grupta toplanabilirler;

- i. Toksinin kendisi bir serbest radikaldir. Kirli havanın koyu rengini veren azot dioksit gazı örnek olarak verilebilir. Bu radikal iyi bir lipit peroksidasyon başlatıcısıdır.
- ii. Toksin bir serbest radikale metabolize olur. Mesela, toksik bir madde olan karbontetraklorür karaciğerde sitokrom P-450 tarafından triklorometil serbest radikale dönüşür. Bu radikalın oksijenle reaksiyonu sonucu meydana gelen peroksil radikali de kuvvetli bir lipit peroksidasyonu başlatıcısıdır. Böylece, reaktif serbest radikal üretimi, karaciğerde antioksidan savunmaları aşar. Bu da hücre membranlarının oksidatif yıkımı ve ciddi doku hasarı ile sonuçlanır.
- iii. Toksinin metabolizması sonucu serbest oksijen radikali meydana gelir. Bunun tipik bir örneği paraquatdır. Özellikle karaciğerde biriken paraquat, bir serbest radikale indirgendikten sonra tekrar yükseltgenerek rejenere edilirken beraberinde oksijen indirgenir. Böylece bol miktarda süperoksit üretilmiş olur.
- iv. Toksin antioksidan aktiviteyi düşürür. Mesela parasetamolün karaciğerde sitokrom P-450 tarafından metabolizması glutatyonla reaksiyona giren ve miktarını azaltan bir ürün meydana getirir.

Metal iyonlarının serbest radikal reaksiyonlarındaki önemleri lipit peroksidasyonundaki etkileridir. Geçiş metalleri lipit peroksidasyonunu başlatmaktan ziyade sentezlenmiş olan lipit hidroperoksitlerinin parçalanmalarını ve lipit peroksidasyonun zincir reaksiyonlarını katalize ederler. Böylece zararlı olan radikalleri daha az zararlı hale getirirler (Akkuş, 1995).

2.1.3. Serbest Radikallerin Etkileri

2.1.3.1. Membran Lipitlerine Etkileri

Serbest radikaller biomoleküllerin çoğunu etkiler, ancak lipitler en hassas olanlarıdır (Igari vd., 1982). Serbest radikaller, savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranlarda oluştuğu zaman organizmada çeşitli bozukluklara yol açarlar. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitleri (PUFA)'nın oksidatif yıkımı, lipit peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır. Çünkü kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerlerler. Lipit peroksidasyonu, lipit hidroperoksitlerinin aldehid ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesiyle son bulur. Bu ürünlerden başlıcaları olan hidroksinonenal (HNE) ve MDA, proteinlere ve DNA'ya bağlanarak kalıcı değişiklikler oluşturur. Lipit peroksitlerinin hücre yaşamı için en önemli etkileri, membran yapısında ve hücre bölünmesinde meydana getirdikleri değişimlerdir (Erden, 1992; Akkuş, 1995).

2.1.3.2. Proteinlere Etkileri

Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Protein oksidasyonu, özellikle histidin, tirozin, fenilalanin gibi amino asitlerde karbonil gruplarının oluşumu şeklindedir. Proteinlerde fragmentasyon ve çapraz bağlanmalar meydana gelir. Protein fonksiyonlarında (kataliz, transport, reseptör gibi) bozulmalar ve immun sistemi uyarabilecek antijenik değişiklikler oluşabilir (Simonian ve Coyle, 1996). Serbest

radikal hasarı proteinler üzerinde birikmişse veya proteinlerin belirli bölgesi üzerinde yoğunlaşmışsa hücrenin canlılığı bakımından zararlı etki yapar. (Erden, 1992; Cheeseman ve Slater, 1993)

2.1.3.3. Nükleik Asitler ve DNA' ya Etkileri

DNA yapısında oksidatif hasara sebep olan pek çok faktör vardır. İyonize radyasyon, artmış oksijen konsantrasyonu, ksantin oksidaz ve çeşitli kimyasallar aşırı radikal oluşumuna neden olarak direkt hasara yol açarlar. Bazı serbest radikaller de DNA tamir enzimlerini etkileyerek hasara yol açarlar. İyonize radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA' yı etkileyerek hücrede değişime ve ölüme yol açarlar. DNA yapısındaki pürin ve pirimidin bazlarında parçalanma ve yıkım sonuçta DNA'nın denatürasyonuna neden olur. Oksidatif hasar dal kırıkları, baz çifti değişimleri, yeniden düzenlenme gibi yapısal değişimlere neden olmaktadır. DNA, serbest radikallerden kolay zarar görebilir önemli bir hedeftir. (Winrow vd., 1993; Halliwell, 1994; Yıldız ve Çiçek, 2004).

2.1.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlar antioksidan savunma sistemleri olarak bilinirler. Antioksidanlar, doğal (endojen kaynaklı) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılırlar. Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek, bu radikalleri kendilerine bağlayarak ya da onları daha zayıf bir moleküle çevirerek radikal hasarını önlerler. Antioksidanlar, hücrenin hem sıvı hem de membran kısımlarında bulunabilirler (Freeman ve Crapo, 1982; Cheeseman ve Slater, 1993).

2.1.4.1. Doğal (Endojen) Antioksidanlar

Enzimatik ve enzimatik olmayanlar şeklinde ikiye ayrılırlar.

a- Enzimler

- i. Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi
 - ii. SOD
 - iii. CAT
 - iv. GPx
 - v. Glutatyon-S-transferaz
 - vi. Hidroperoksidaz
- b- Enzim olmayanlar
- i- Lipit fazda bulunanlar; α - tokoferol (E-vitamini), β -karoten
 - ii- Sıvı fazda (hücre sitozolünde veya plazmada bulunanlar); askorbik asit, melatonin, ürat, sistein, seruloplazmin, transferin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, metionin, albumin, bilirubin, glutatyon

2.1.4.2. Eksojen Antioksidanlar (İlaçlar)

- i. Ksantin oksidaz inhibitörleri
- ii. NADPH Oksidaz inhibitörleri
- iii. Rekombinant süperoksit dismutaz
- iv. Trolox-C

2.1.4.3. Antioksidan Etki Tipleri

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler.

- i. Toplayıcı etki
- ii. Bastırıcı etki
- iii. Onarıcı etki
- iv. Zincir kırıcı etki

Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler ve küçük moleküller bu tip bir etki gösterirler.

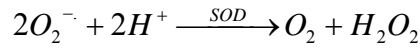
Serbest oksijen radikalleri ile etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan veya inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. Vitaminler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

2.1.4.4. Enzimatik Antioksidanlar

2.1.4.4.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz enzimi süperoksidin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler (Mccord ve Fridovich, 1969; Fridovich, 1997).



Bu reaksiyon kendiliğinden de meydana gelebilir. Fakat SOD ile katalizlendiğinde reaksiyon hızı 4000 kat artar. İnsanda SOD nin iki tipi bulunmaktadır. Bunlar sitoplazmada bulunan Cu ve Zn içeren SOD ve mitokondride bulunan Mn içeren SOD dir. Süperoksit, oksijeni metabolize eden hücreleri serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korur. Lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit üretimi olmasına rağmen bu enzim sayesinde intraselüler süperoksit düzeyleri düşük tutulur (Maruin ve Mccord, 1975; Kajihara vd., 1990).

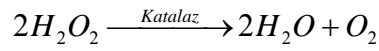
2.1.4.4.2. Glutatyon Peroksidaz (GPx)

Glutatyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. GPx'in fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlar birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en

etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Eritrosit GPx aktivitesi yaşlılarda yüksek bulunmuştur (Wheeler vd., 1990; Guemouri vd, 1991; Akkuş, 1995).

2.1.4.4.3. Katalaz

Katalaz aerobik hücrelerin çoğunda bulunur. Görevi hidrojen peroksidi oksijen ve suya parçalamaktır (Shimizu vd., 1984).



Peroksidaz aktivitesine sahip oluşuna ek olarak bu enzim, bir molekül hidrojen peroksidi elektron verici bir substrat olarak, diğerini de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilir. Katalazın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ve metil, etil, hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipit hidroperoksitlerine ise etki etmez (Akkuş, 1995).

2.1.4.5. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.1.4.5.1. C Vitamini

C vitamini (askorbik asit), kapalı formülü $C_6H_8O_6$ olan bir ketolaktondur. Suda eriyebilen vitaminlerden olan C vitamini, özellikle yeşil renkli taze sebze, meyve ve turunçgillerde bol miktarda bulunur. İnce bağırsaklardan kolayca emilir. Isıtılmaya dayanıksız, dondurulmaya ise dayanıklıdır (Akkuş, 1995).

C vitamini organizmada çeşitli hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgen olarak rol oynar. Safra asitlerinin sentezinde ve demirin emiliminde önemli fonksiyonları vardır. C vitamini yara iyileşmelerinde oldukça etkilidir (Sies ve Stahl, 1995).

C vitamini, süperoksit ve hidroksil radikalleriyle kolayca reaksiyona girerek onları ortadan kaldırır. Antiproazların oksidan maddeler ile inaktif olmasını engeller. C

vitamininin bitkisel ve hayvansal yağları, balık, margarin ve süt gibi yağ ihtiva eden yiyecekleri oksidatif bozulmaya karşı koruduğu bilinmektedir.

C vitaminin diğer bir özelliği, antioksidan etkisi yanında oksidan etki de göstermesidir. C vitamini, Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye indirgeyen süperoksit radikali dışındaki tek hücreli ajandır. C vitamini süperoksit üretimine katkıda bulunur. Bu özelliğinden dolayı C vitamini, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya pro-oksidan olarak değerlendirilir.

Oksidatif patlama sırasında, reaktif moleküller çevreye yayılarak mutasyonlara, hücre hasarına, koruyucu enzimlerin inaktivasyonuna sebep olurlar. C vitamini oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini engeller (Aydın vd., 2001).

2.1.4.5.1. E Vitamini

E vitamini tokoferol yapısında olup ilk olarak 1922 yılında izole edilmiştir. Alfa, beta, gama ve delta olarak adlandırılan dört tokoferol karışımıdır. α -tokoferol doğal dağılımı en geniş ve biyoaktivitesi en fazla olanıdır (Aydın vd., 2001).

α -tokoferol dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. En yüksek vitamin E konsantrasyonları mitokondri ve mikrozomlar gibi membrandan zengin hücre kısımlarında bulunur. Miyokard membranındaki miktarı da fazladır. Bitkisel yağlar ve tohumlar zengin E vitamini kaynaklarıdır. E vitamini en çok yer fıstığı, badem, pamuk yağı ve keten tohumunda bulunur. Zeytin yağında eser miktarda bulunur (Balcıoğlu, 1993).

Diyetle yağda çözülmüş olarak alınır, yağ sindirimi sırasında açığa çıkar ve emilir. Herhangi bir taşıyıcı protein olmadan pasif diffüzyonla emilir. E vitaminin en önemli depolanma yeri yağ dokusudur.

GPx ile E vitamini serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. GPx, teşekkül etmiş peroksitleri ortadan kaldırırken, E vitamini peroksitlerin sentezini engeller.

E vitamini, selenyum metabolizmasında da önemli rol oynar. Selenyum E vitamini ile lipitlerin emilimi için gereklidir. Ayrıca vitamin E' nin lipoproteinler içinde tutulmasına yardımcı olur. E vitamini ise selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır (Akkuş, 1995; Aydın vd., 2001).

E vitamini, lipit peroksi radikallerini yıkarak lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırdığından zincir kırıcı bir antioksidan olarak da bilinir.

Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı ve E vitamini ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün gelişmesini önlediği bildirilmiştir (Aydın vd., 2001).

2.1.5. Serbest Radikaller ve Hastalıklar

Serbest radikaller birçok patobiyolojik olaylarda rol oynamaktadırlar. İltihabi hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kanser, radyasyon hasarı, göz rahatsızlıkları, yaşlanma, Alzheimer hastalığı, diyabet ve birçok kimyasal maddenin toksitite göstermesinde serbest radikallerin etkili olabileceği belirtilmiştir (Aydın vd., 2001).

Serbest radikaller kanserin başlangıç, ilerleme ve gelişme safhalarında etkili olmakla beraber bu etki ilerleme safhasında daha belirgin, diğer safhalarda ise nispeten azdır. Serbest radikal etkisi sonucu DNA ve kromozomlarda kırılma meydana gelir.

Çok sayıda genin aktivitesi redoks reaksiyonları ile kontrol edilir. Serbest radikaller de redoks reaksiyonlarını başlattıklarından dolayı oksidatif stres bazı genlerin aktifleşmesine neden olur. Böylece, serbest radikaller onkogenleri aktive ederek

hücre çoğalmasını arttırmaları. Tümör durdurma genlerinin serbest radikaller tarafından inaktif edilmesi kanserin başlamasına sebep olabilir.

Deney hayvanlarının diyetlerinde kalori sınırlaması yapılarak metabolik hızın düşürülmesi sonucu tümör görülme sıklığının önemli oranda azaldığı görülmüştür. Çünkü, metabolik hızın düşürülmesi serbest radikal üretiminin de azalmasına neden olur (Akkuş, 1995).

Yaşlanmanın metabolizma hızı ile ters orantılı olduğu düşünülmektedir. Hızlı metabolizmada oksijen tüketimi ve bunun neticesinde serbest radikal üretimi artar. Bu radikaller de yaşlanmayı hızlandırırlar. Bu görüş son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu büyük ilgi toplamıştır. 1956 yılında Harman tarafından ortaya atılan bu teoriye göre “yaşlanma, normal hayat süresince meydana gelen serbest radikallerin sebep olduğu yıkımların bir sonucudur”. Buna göre, metabolizması hızlı ve fazla oksijen tüketen ve böylece serbest radikal üretimi fazla olan canlılar daha kısa ömürlü olacaklardır. Şüphesiz burada antioksidan savunma sistemleri de önemli rol oynarlar. Memeliler arasında en uzun ömre sahip olan insanlarda antioksidan bir enzim olan SOD aktivitesi en yüksek, en kısa ömürlü olan farelerde ise en düşüktür.

Serbest radikal oluşumunu arttıran iyonize radyasyon, yaşlanmaya benzer bir tablo meydana getirir ve yaşama süresini kısaltır.

Yaşlanmada serbest radikal teorisiyle çelişkili bazı bulgular da vardır. Serbest oksijen radikallerinin önemli bir kaynağı olan sitokrom p-450'nin aktivitesi yaş ile ters orantılıdır. CAT ve GPx aktivitesinin de yaşla birlikte arttığı kaydedilmiştir.

2.1.6. Serbest Radikalleri Araştırma Metotları

Serbest radikallerin hastalıkların patogenezindeki rolü anlaşıldıkça bu radikalleri ölçmek için gerekli olan tekniklere de ihtiyaç artmaktadır. Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlüdürler. Bu yüzden genellikle lipitlerle, proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli son ürünlerin ölçümü ile dolaylı metotlar

kullanılır. Bunlar arasında lipit peroksidasyonunun son ürünlerinin ölçümü en çok kullanılan yöntemdir. Bundan başka, protein hasarı, DNA hasarı ve antioksidan seviyelerinin tayini de kullanılabilir.

MDA ve enzimatik antioksidanlardan GPx, CAT ve SOD düzeylerinin ölçülmesi en çok kullanılan yöntemlerden biridir.

Serbest radikalleri direkt ölçen tek analitik yöntem, elektron spin rezonans (ESR) spektroskopisidir. Çok duyarlı olmaması ve mikromolar düzeyde sabit konsantrasyonlarda serbest radikaller gerektirmesinden dolayı ESR yönteminin kullanımı yaygın değildir. İleri teknik donanım gerektiren ESR yöntemi uygulanması ve sonuçları bakımından çok güvenilir değildir (Akkuş, 1995).

2.2. İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri

Atomdan elektron koparmak için yeterli enerjiye sahip olan radyasyona iyonize radyasyon denir. İyonize radyasyonlar doğal veya yapay olabilirler. En çok karşılaşılan iyonize radyasyon tipleri alfa radyasyonu, beta radyasyonu, gama radyasyonu, X-ışınları ve nötron radyasyonudur.

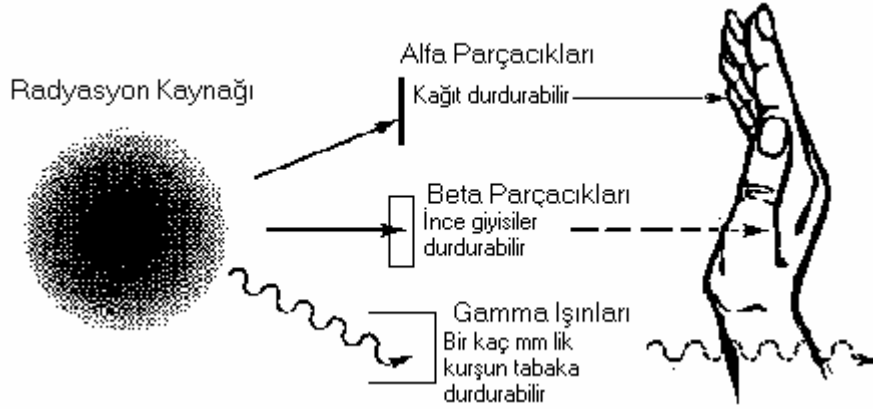
Alfa radyasyonu, ağır pozitif yüklü iki proton ve iki nötrondan oluşmuş paketler halindedirler. Uranyum, plutonyum, radyum, radon gibi ağır elementlerin atomlarından yayınlanırlar. Havada birkaç cm den uzağa gidemeyen alfa radyasyonunu bir kağıt kalınlığı veya derinin en dışındaki ölü tabaka bile durdurabilir. Ancak alfa yayınlayan radyoaktif madde vücut içine alınırsa bütün enerjisini çok küçük bir alanda etrafındaki hücrelere boşaltır ve bu nedenle oldukça tahripkar olmaktadır.

Beta radyasyonu, çok hafif kütleli, negatif yüklü partiküldür ve alfa parçacıklarından daha derine gidebilirler. Derinin sadece üst tabakasına girebilir ve yanıklara yol açabilirler, vücut içinde çevresindeki dokuları ışırlar. Bir metal tabakası, pencere camı ve sıradan giysilerle durdurulabilirler.

Gama radyasyonu, elektromagnetik dalga enerjisidir. Havada ulaşabileceği mesafeler oldukça uzundur. Bir madde içine girdiğinde ortam molekülleri ile etkileşmelerde enerjisini gittikçe kaybetmeye başlar. Kurşun ve beton gibi yoğun maddeler bu ışınlar karşı korunmada kullanılır. Tüm vücut ışınlanmasına sebep olabilirler.

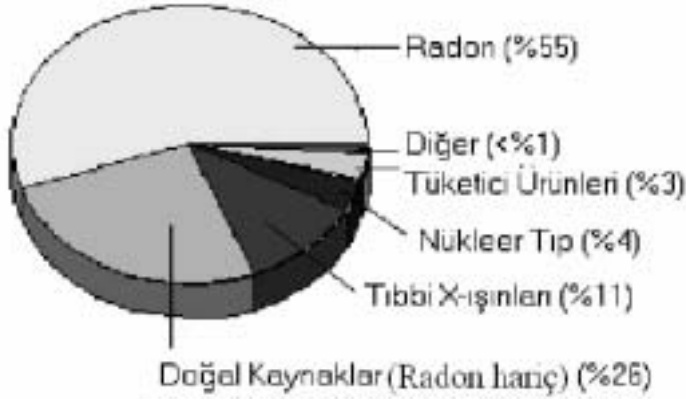
X-ışınları, X-ışını tüplerinden yapay olarak elde edilen ışınlardır. Gama ışınlarına benzer fiziksel özellik gösterirler (Erdik, 1998).

Nötron radyasyonu, nükleer güç elde edilirken oluşur, kendileri iyonize değildir. Ancak başka bir atomun çekirdeğine çarparak onu aktif hale getirebilirler ve gama ışınları yayınlanmasına neden olabilirler. Durdurmak için kalın beton veya su kullanılmaktadır. Nötronlar kütlesi büyük, yüksüz partiküller olup gama ışını ile kıyaslandığında organlarda 20 kat daha fazla hasara neden olabilir. Şekil 2.2.1 de çeşitli gama radyasyonların etki güçleri belirtilmektedir. (Göksel, 1973; Urgancıoğlu vd., 1976; Demir, 2000).



Şekil 2.2.1. Alfa, beta ve gama ışınlarının giriş güçleri.

Radyoaktif bir dünya içinde yaşadığımız için doğal ve yapay radyasyonların etkisi altında bulunmaktayız. Dünyadaki radyasyon kaynakları şekil 2.2.2 de belirtilmektedir.



Şekil 2.2.2. Radyasyon kaynakları

Doğal radyasyon insanların katkısı olmaksızın oluşan radyasyonlardır. Dış ve iç kaynaklı olabilirler. Dış kaynaklı olanlar kozmik ışınlar ve yeryüzündeki kayalar ile toprakların yapısında bulunan radyoaktif elementlerin yaydığı radyasyonlardır. İç kaynaklı olan ise canlıların vücudunda doğal olarak bulunan potasyum-40 ve karbon-14 gibi maddeler ile radon gazı gibi radyoaktif izotopların yaydığı radyasyondur. Bireylerin doğal radyasyondan aldıkları doz oranı dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılıklar gösterir. Denizden seviyesinden yükseklik arttıkça kozmik ışınlardan alınan doz oranı da artar.

Yapay radyasyon insan aktiviteleri sonucu çevreye ilave olan radyoaktif maddeler nedeniyle oluşur. Yapay radyasyonlar tıp, endüstri, sterilizasyon, gıda korunması ve tarım gibi bir çok alanda kullanılmaktadır. Nükleer silahlar ve nükleer santral kazaları ile dünyadaki radyoaktivite düzeyleri insanlar tarafından artırılmaktadır (Göksel, 1973; Yıldız ve Çiçek, 2004).

İyonize radyasyonun biyolojik etkileri şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Erken etkiler: Eşik değer varsayılır. Radyasyona biyolojik cevap belirli bir radyasyon dozu eşliğinden sonra alınır ki buna eşikli doz-etki bağıntısı denir.
- Geç etkiler: Eşik değer yoktur. Radyasyona biyolojik cevap, doğal radyasyonlara olan en küçük bir ilave dozun alındığında dahi meydana gelebilir ki buna eşiksiz doz-etki bağıntısı (lineer etki) denir.
- Genetik etkiler.

2.2.1. Radyasyon Etkisinin Mekanizması

İyonize radyasyonun canlıda biyolojik etki oluşturmaları, radyasyonun enerjisini canlı hücreye aktarması ile gerçekleşir. Radyasyonların canlı hücreye etki mekanizması iki teori ile açıklanır. Bu teorilerden bir tanesi radyasyonun hücreyi doğrudan etkilediğini kabul eden direkt etki teorisi, diğeri radyasyonun iyonlaşma yapması sonucunda meydana gelen radikaller yolu ile oluşan etkisini öngören dolaylı etki teorisidir (United, 1998).

Direkt etki teorisine göre DNA ile hücre içindeki enzimatik ve yapısal proteinlerin, RNA'nın atom ve molekülleri radyasyonun direkt hedefidir. Herhangi bir radyasyon ister X- veya gamma ışınları, isterse yüklü veya yüksüz parçacıklar şeklinde olsun biyolojik maddede soğurulduğunda hücre içi kritik hedef yapı atomlarını doğrudan iyonlaştırabilir veya uyarabilir ve böylece biyolojik değişikliklere neden olacak olaylar zinciri başlatılmış olur.

Hücreler %70-90 oranında su içerdiğinden radyasyona maruz kalındığında radyasyon enerjisi su molekülleri ile etkileşir ve serbest radikaller meydana gelir. Oluşan serbest radikaller hücre organelleri özellikle DNA ile etkileşir ve zararlı etkiler ortaya çıkar . Bu da radyasyonun dolaylı etkisi olarak tanımlanır.

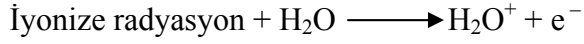
İyonlaştırıcı radyasyonun hücrelerle etkileşmesi ile biyolojik hasarın görülmesi sürecinde birbirini takip eden dört farklı olay meydana gelir. Bunlar; Fiziksel olay, fiziko-kimyasal olay, kimyasal olay ve biyolojik olaydır.

2.2.1.1. Fiziksel Olay

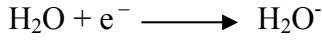
Radyasyon, enerjisini fotoelektrik etki ve Compton etkileşimi ile hücrenin atom ve moleküllerine aktarır, uyarılma ya da iyonlaşma meydana gelir. Ortalama 10^{-16} saniye ile en kısa süren olaydır.

2.2.1.2. Fiziko-kimyasal Olay

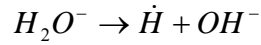
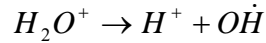
Hücrelerde en fazla bulunan molekül olan suyun radyasyon etkisiyle parçalanması yani suyun radyolizidir.



Meydana gelen elektronlar su molekülü ile birleşir.



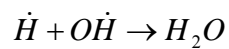
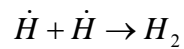
oluşur, bu H_2O^+ ile H_2O^- iyonları kararlı değildir. Kimyasal olarak çok reaktif olan bu ikincil ürünler hücrenin moleküllerinde parçalanmalara yol açabilir. Ayrıca

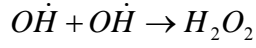


reaksiyonları ile H^+ ve OH^- iyonları ile H^\cdot ve OH^\cdot (radikalleri) meydana gelir. Bu radikaller de çok reaktiftir ve hücre içerisinde ikincil ürünler meydana gelmesine sebep olurlar. Fiziko kimyasal olay 10^{-3} saniye ile 10^{-13} saniye arasında değişen bir zamanda oluşur.

2.2.1.3. Kimyasal Olay

Fiziko kimyasal kademede ortaya çıkan reaktifler hem kendi aralarında hem de hücrenin daha evvel etkileşmeye girmemiş molekülleri arasında kimyasal reaksiyonlara yol açarak biyomoleküler bozukluklara neden olurlar.





Kimyasal kademedeyme meydana gelen hidrojen peroksit de oldukça reaktif bir maddedir. Kimyasal kademedeki olaylar saniyeler veya saatler mertebesinde gelişir.

2.2.1.4. Biyolojik Olay

Organizmada radyasyon etkisiyle oluşan olaylar biyolojik hasarların ortaya çıkmasına yol açar. Bu biyolojik etki hücrenin organizmadaki önemine ve hasarın niteliğine göre çok az veya öldürücü olabilir. Reaktifler biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek biyolojik hasarların gelişmesine yol açarlar. Biyolojik kademedeki olayların görünür hale gelmesi günlerin hatta yılların geçmesini gerektirebilir (Martin ve Harbison, 1986; Yülek, 1992).

2.2.2. Radyasyon Hasarını Belirleyen Faktörler

2.2.2.1. Radyasyon Tipi

Lineer enerji transferi (LET), bir radyasyonun birim yol boyunca meydana getirdiği iyonizasyon ve ortama transfer ettiği enerji miktarıdır (KeV/μ.m). X ve gama ışınları düşük, alfa ışınları, nötronlar yüksek LET'li radyasyonlardır. LET değeri arttıkça radyasyonların canlı üzerindeki etkisi de artmaktadır. Nötronlar gibi girici ve yüksek lineer enerji transferine (LET) sahip radyasyon ile alfa parçacıkları gibi dokuda kısa menzilli yüksek LET'li radyasyonlar, düşük LET'li radyasyonlara göre birim soğurulmuş doz başına daha fazla hasara neden olurlar (Prasad, 1995).

2.2.2.2. Radyasyonun Alımı ve Doz Oranı

Aynı miktar radyasyon tek dozda alındığında, aralıklı dozlar şeklinde alındığından daha fazla hasara yol açar. Düşük dozdaki radyasyonun oluşturduğu etki başlangıçta küçükken hemen onarılabilir ve oluşabilecek ardışık hasarlar bu şekilde tolere edilebilir. Örneğin DNA daki tek zincir kırığı bir saatte onarılabilirken çift zincir

kırığının onarımı güçtür ve zaman alır. Bu bakımdan radyasyon dozunun düşük olması ve dozlar arasındaki sürelerin artırılması organizmayı daha dirençli yapabilir (Elgazzar, 2001).

2.2.2.3. Ortam Isısı

Ortam ısı arttıkça hücrelerin radyosensitivitesi artar. Ancak radyasyona bağlı kromozomal değişiklikler düşük ısıda daha fazladır. Çünkü düşük ısıda DNA onarımı durmaktadır.

2.2.2.4. Radyosensitivite

Bütün hücrelerin radyasyonda etkilenmesine rağmen, normal hücreler ve onların tümörleri radyasyona karşı hassasiyetleri bakımından değişiktirler. Yavaş yavaş veya hızla gelişen hücrelerin, hücre döneminde hücre hareketleriyle bağıntılı olarak farklı hassasiyetleri vardır. Hassasiyet mitoz oranı veya hücre olgunluğuyla değişir. Kan yapıcı hücreler radyasyona karşı çok hassastır oysa adale ve paratiroid hücreleri radyasyona karşı çok dirençlidir. Verilen bir hücrede genel olarak çekirdek stoplazmadan çok daha fazla radyasyon hassasiyetlidir (Elgazzar, 2001).

2.2.2.5. Hücrelerin Tamir Kapasitesi

Bazı hücrelerin iyonlaşmış radyasyonla oluşan hasarın onarılmasında diğer hücelere göre daha yüksek kapasitesi vardır, dolayısıyla aynı dozdaki radyasyonun biyolojik etkileri farklıdır.

2.2.2.6. Hücre-Dönem Fazı

Hücre yaşamında birçok faz vardır. DNA öncesi sentetik fazı (G1), DNA sentetik fazı (S), DNA sonrası sentetik fazı (G2), mitoz (M), en son belirlenen hiç büyümeme fazı (O). Bu faz mitozdan sonraki G1 fazının başlangıcını gösterir. Hücre yaşamının bütün fazları iyonlaşmış radyasyondan etkilenebilir. Bir hücrenin radyohassasiyeti

hücre döneminin bulunduğu faza göre değişir. G2 fazında sensitivite en yüksektir Bu dönemde ışınlama hücre bölünmesini geciktirir. Mitoz esnasında radyasyon maruziyeti kromozomlarda kırılma, delesyon ve translokasyonlara sebep olur. Hücrelerin dönem hassasiyeti bir hücreden diğerine ve radyasyon hasarının değişimine göre farklı olabilir. Üreme hücreleri M fazında en radyosensitiftir. Bununla birlikte DNA sentezlerine ve kromozomlarla ilgili hasarlar çoğunlukla hücre G2 fazındayken olur. Az etki oluştuğunda meydana gelen hasarın iyileşmesi hücre döneminin bütün fazlarında gerçekleşebilir. Ancak bu iyileşmenin en fazla hücrenin en radyoresistans fazı olan S fazında olduğu söylenir (Koshland vd., 1994; Prasad, 1995).

2.2.2.7. Doku Oksijenleşme Düzeyi

Moleküler oksijen miktarı, hücrelerin oksijeni kullanım oranından daha önemli faktördür, hücrenin radyasyona hassasiyetini artırır. Olası mekanizma, hücre hasarını arttıran serbest radikallerin bırakılması, stabilite ve toksisitesinin arttırılmasıdır (Ward, 1998).

2.3.3. Relatif Biyolojik Etki (RBE)

Farklı tip radyasyonların aynı etkiyi oluşturması için gerekli dozlarının kıyaslanmasıdır.

Çizelge 2.3.3.1. Relatif biyolojik etki değerleri

Radyasyon Tipi	RBE
X ve γ -ışınları, elektronlar	1
Termal Nötronlar	2.3
Hızlı nötronlar, protonlar	10
Alfa parçacıkları, çok yüklü parçacıklar	20

Buna göre RBE, 250 KeV 'lık X- ışını dozunun, herhangi bir radyasyon çeşidi tarafından aynı biyolojik etkiyi oluşturması için gerekli olan dozuna oranıdır. Buna bağlı olarak, alfa ışınları ve nötronların RBE değerleri X-ışını ve gama ışınlarından daha yüksektir (Yülek, 1992).

2.3.4. Radyasyonun Neden Olduğu Hücre Hasarı

Hücrede onarım şansı yüksek olan tüm hasarlar az öldürücüdür ve tedaviyle onarılabilirler, kalıcı olanlar ise öldürücüdür. Hücre çekirdeği stoplazmik yapılardan daha radyosensitiftir. Radyasyondan sonra görülen nükleer değişiklikler nükleer zarın şişmesi ve kromatin materyallerin bozulması şeklindedir. Sitoplazmada ise şişme, vakumlaşma, mitokondrinin parçalanması, endoplazmik retikulum ve polisom sayısında azalma meydana gelir. Çizelge 2.3.4.1. de belirtildiği gibi radyasyon miktarına göre hücre hasar tipleri değişir (Ward, 1998).

Çizelge 2.3.4.1. Ortalama radyasyon dozuna göre hücre hasar tipleri (Elgazzar, 2001)

Doz (rad)	Hasar Çeşiti	Yorumlar
1-5	Mutasyon (Kromozomsal sapma, gen hasarı)	Kromozom kırılmaları, onarılabilir.
100	Mitotik gecikme, hücre fonksiyonları yavaşlaması	Onarılabilir
300	Sürekli mitotik yavaşlama, hücre fonksiyonlarının bozulması	Bazı fonksiyonlar onarılabilir. Bir veya daha fazla bölünme olabilir.
>400-1000	İnterfaz ölümü	Bölünme yok
50000	Ani ölüm	Bölünme yok. Proteinler pıhtılaşır.

Radyasyon dozu, alt hücre hasar değişiklikleri ve diğer faktörlerle hücrede şu olaylar olabilir:

1. Hücre ölümü.
2. Mitotik bölünmenin engellenmesiyle hızla bölünen hücrelerde hücre ölümü.

3. Mitotik olay düzeninin bozulması sonucunda anormal hücre morfolojisi ve mitotik figürlerin ölümü.
4. Geçici hücre şişmesiyle ve nükleer kromatinin yığılmasıyla hasarın tekrarlanması.
5. DNA etkilenmesi ile daha hafif genetik hasarlar ortaya çıkar. Mutajenik ve karsinojenik etkilere yol açtığı yıllar sonra belli olur. Hücre DNA sını içindeki bağların, zarlarının ve enzimlerin düzenleri bozulur.

2.3.5. Radyasyonun Somatik Etkileri

Kontrollü bir çevrede düşük seviyede radyasyonun biyolojik etkisini saptamak son derece zordur. Yüksek dozda radyasyona maruz kalma nükleer kazalar ve nükleer savaş esnasında olur. Düşük dozlarda radyasyon genetik hasar veya kansere yol açabilir. Bu etkilerin ortaya çıkması için nesiller veya yıllar geçebilir. Yüksek dozlarda etki dakikalar, saatler veya günler içinde belli olur (Yülek, 1992).

2.3.6. Radyasyonun Erken Etkileri

2.3.6.1. Akut Tüm Vücutun Maruz Kalma Sendromları

Tüm vücudun fazla miktarda radyasyona tek seferde maruz kalmasından sonra oluşan hasarın oluşturduğu durumlardır. Olayların dizisi genel olarak dört klinik periyoda bölünebilir.

1. 0 ile 48 saat arası prodromal dönem. Belirtileri iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishal.
2. 48 saat ile 2 veya 3 hafta sonra olan belirtisiz dönem. Klinik bulgu yoktur.
3. Hastalığın ana fazı. Radyasyona maruziyetten 6 ile 8 hafta sonra radyasyon dozuna bağlı olarak çeşitli belirtiler ortaya çıkar.
4. İyileşme dönemi. Şayet hasta yaşarsa 6 hafta ile birkaç ay arasında iyileşme olur.

Bu dönemlerin meydana gelmesi ve devam etme süresi maruz kalınan radyasyon miktarına bağlıdır. Genel olarak 2 Gy doz alanların yaklaşık yarısının 3 saat içinde

kusma rahatsızlıkları olur. Klinik belirtiler 1 Gy lik dozun altında olanlarda nadir olarak görülür. Yüksek doz alanlarda akut radyasyon rahatsızlığı olabilir. Ayrıca maruz kalınan radyasyonun dozuna bağlı olarak hasar oluşabilen organlarla ilgili belirti ve bulgular saptanabilir (Prasad, 1995; Elgazzar, 2001).

2.3.7. Tıbbi Prosedürlerden Radyasyona Maruz Kalma

Akciğer grafisinde 0,01 – 0,02 rem radyasyon dozu göğüs kafesine verilir. Sıklıkla uygulanan bir nükleer tıp tetkiki tüm vücudu ortalama 0,3 rem radyasyona maruz bırakır. C-14 üre nefes testinden absorbe edilen doz 1 saatlik uçuştan alınana eşittir. Tıbbi prosedürlerden dolayı alınan radyasyon düzeylerinin kayda değer biyolojik etkileri yoktur. Son zamanlarda olumlu sağlık etkinlikleri işaret edilmiştir, örneğin düşük düzeyde radyasyona maruz kalan insanlarda kanser ve ölüm oranının azaldığı ifade edilmektedir (Cohen, 1995; Elgazzar, 2001).

2.4. Nükleer Tıp Uygulamaları

2.4.1. Nükleer Tıp Tarihçesi

Nükleer tıp, radyoaktif element kullanarak insan hastalıklarının tanı ve tedavisi için uğraşan tıp dalıdır.

Nükleer tıp oldukça genç bir tıp dalı olup, tarihçesi 1800'lü yılların başında İngiliz kimyager John Dalton' un atom teorisini ortaya atmasına, Alman W. C. Röntgen'in 1895' de X-ışınlarını bulmasına ve 1928'de Amerika'da Ernest Lawrence' ın siklotronu yapmasına kadar uzanmaktadır (Yıldız vd., 2003).

Nükleer Tıp uygulamalarının köşe taşlarından birini Irene Juliot ve Frederic Curie' nin 1934 yılında yapay radyoaktifliği bulması oluşturmaktadır. Bu tarihten sonraki gelişmeler aygıtları da kapsayacak şekilde hızlanmış ve günümüzdeki göreceli yaygınlığa ulaşmıştır. Gerek aygıtlardaki gelişmeler, gerek farmasötik teknolojisindeki gelişmeler ve gerekse de biyomedikal problemlerin daha iyi

anlaşılması hiç şüphe yoktur ki bu süreçte önemli bir yer tutmaktadır. Ancak 1930, 1940'lı yıllara oranla Nükleer Tıp uygulamalarında tanı ve tedavi amacıyla kullanılabilir radyonüklid tür ve sayısındaki artışı yüzlerle ifade etmek mümkündür ve bu artış genel tıp uygulamalarında da derin bir etki oluşturmaktadır (Bayhan, 2001).

Halen nükleer tıp görüntülemelerinde en sık kullanılan radyoaktif madde olan teknesyum yapay olarak 1937 yılında üretilmiş, 1965 yılından sonra da ticari üretim, dağıtım ve kullanımı başlamıştır. Takip eden yıllarda karaciğer-dalak ve beyin görüntülemelerinde kullanılan ajanlar bulunarak nükleer tıp günümüze kadar süren hızlı gelişmesine başlamıştır.

20. yy' ın 3. çeyreğinde çok hızlı bir gelişme gösteren nükleer tıp, radyolojide kesit görüntüleme yöntemlerinin ortaya çıkması ile bir yavaşlama dönemine girmiştir. Ancak radyolojide BT (Bilgisayarlı tomografi), US (Ultrasonografi) ve MR (Manyetik rezonans) gibi kontrast ve uzaysal çözünürlüğü gittikçe daha üst seviyelere taşıyan görüntüleme yöntemlerinin daha çok anatomiye dayalı olması, nükleer tıpta fizyolojiye (fonksiyona) dayalı görüntülerin ağırlık kazanarak yeniden atağa geçmesine neden olmuştur. SPECT ve PET (Pozitron emisyon tomografi) gibi metotların ortaya çıkışı, radyolojinin yüksek çözünürlüklü anatomik görüntülerini, nükleer tıbbın aynı duyarlılıktaki fonksiyonel görüntüleri ile birleştirerek insan vücudu hakkında daha fazla bilgi elde etmenin yollarını açmıştır. Ayrıca bilgisayardaki gelişme, diğer görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi nükleer tıp' ta yeni açılımlara zemin hazırlamıştır. Bunların başında modern sayım cihazlarının çeşitli şekillerde hesaplama ve buna bağlı olarak kalitatif ve kantitatif çalışmalar yapabilmesi gelmektedir. Bu çalışmalar çoğu zaman renkli görüntüler ve üç boyutlu görüntü çalışmaları ile desteklenmektedir (Demir, 2000; Yıldız vd., 2003).

İstenilen radyofarmasötik ve aygıt bulunabildiği takdirde bütün biyomedikal sınırların ortaya çıkarılmasının mümkün olduğu teorik anlamda ifade edilmektedir. Nükleer tıbbın dünyadaki öncülerinden A.B.D. Johns Hopkins Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Henry Wagner Jr., moleküler tıp alanındaki gelişmelerden sonra “

moleküler tıp ve genetik ile klinik uygulamalar arasındaki köprünün sadece nükleer tıp ile oluşturulabileceği ” ifadesinde bulunmuştur (Bayhan, 2001).

2.4.2. Nükleer Tıpta Sıklıkla Kullanılan Terminolojik Kavramlar

- i. **Sintigrafi:** Nükleer tıpta görüntü elde etmek amacıyla yapılan işleme verilen isimdir.
- ii. **Radyofarmasötik:** Nükleer tıpta hastalara çeşitli yollarla verilebilen (enjeksiyon veya ağızdan) çok düşük miktarlarda radyoaktif madde içeren ve amaca uygun olarak hazırlanıp bu radyoaktif maddeye bağlanan organik veya inorganik kimyasal bileşiklerin kombinasyonuna radyofarmasötik denilir.
- iii. **Planar Yöntem:** Nükleer tıpta çekilen filmler eğer tek düzlemde ve iki yönde çekiliyorsa planar yöntem denir.
- iv. **Spect:** Filmi alınacak organın çevresinden 180° veya 360° lik açı boyunca görüntüler alınır. Çekim sonucunda bilgisayar yardımıyla ham görüntüler işleminden geçirilir. Bu yöntemde çekilen organlar üç boyutlu olarak incelenir.
- v. **Pet:** Burada kullanılan radyoaktivite pozitron yayan ışınlardır. Diğer kısımları spect gibidir (Bayhan, 2002; Yıldız vd., 2003).

2.4.3. Nükleer Tıbbın Kullanım Alanları

- i. Kalp Uygulamaları
- ii. Nörolojik Uygulamalar
- iii. Böbrek Uygulamaları
- iv. Onkolojik Uygulamalar
- v. Ortopedik Uygulamalar
- vi. Akciğer Uygulamaları

2.4.4. Nükleer Tıp Tetkikleri

En sık yapılan nükleer tıp teknikleri şunlardır:

- i. Tc-99m tiroid sintigrafisi

- ii. DTPA böbrek sintigrafisi
- iii. DMSA böbrek sintigrafisi
- iv. Kemik sintigrafisi
- v. Myokard perfüzyon sintigrafisi
- vi. ²⁰¹Tl- Myokard perfüzyon sintigrafisi
- vii. Beyin perfüzyon sintigrafisi
- viii. Mide boşalma sintigrafisi
- ix. Meckel sintigrafisi
- x. Hepatobilier sintigrafisi
- xi. Akciğer perfüzyon sintigrafisi

2.4.5. Radyofarmasötikler

Nükleer Tıp uygulamalarının amacı, yapay radyonüklidler aracılığı ile insan organizmasını araştırmak, hastalıklara tanı koyabilmek ve tedavi etmektir. Tanı ve tedavi amacıyla kullanılan radyoaktif maddelere radyofarmasötik denir. Nükleer tıpta radyofarmasötiklerin % 95'i tanı, % 5'i tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

Radyofarmasötiklerin çoğu işaretli bileşiklerdir. Yani radyoizotop ile biyoaktif bir bileşenin (KİT) birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. KİT'ler uygun koşullarda uzun süre depo edilebilirler. Sadece radyonüklidten ibaret radyofarmasötikler de vardır. İşaretli bileşik durumunda radyofarmasötiğin iki bileşeni vardır. Bunlar, radyonüklid ve farmasötiktir. Bu iki bileşenin özel koşullarda birleştirilmesi (işaretleme) ile radyofarmasötik oluşturulur. Farmasötik kısmı yani biyoaktif ajan kısmı seçilen organda lokalize olma (yerleşme) özelliğine uygun olmalıdır. Radyoaktif kısım ya da radyonüklid bileşen lokalizasyonun sağlandığı oranda ışıma yaparak deteksiyon imkanı sağlar. Yani radyofarmasötiğin ilgili organdaki miktarı ve davranışı hakkında bilgi edinilmesine olanak sağlar.

2.4.5.1. Biyoaktif Bileşenin Seçimi

Uygun bir radyoizotopla işaretlendikten sonra onu vücutta istenilen hedefe götürecek, biyolojik davranışı istenilen incelemeye uyumlu olan bir madde seçilir. Bu madde vücudun belli bir bölgesinde lokalize olmalıdır. Böylece hedef olan bölge veya organa kıyasla diğer dokulardaki radyasyon hasarının düşük ve sintigrafik ayrımın iyi olması sağlanır. Biyoaktif bileşenin davranışı sintigrafik incelemeye imkan verdikten sonra, radyoaktivitenin vücuttan mümkün olan çabuklukla atılmasına uygun olmalıdır. Bu maddenin radyoizotopla işaretlenmesi sırasında molekülün yapısının değişmemesi, biyolojik aktivitesinin hasar görmemesi veya mümkün olduğu kadar az değişikliğe uğraması amaçlanmaktadır.

Bazı radyoizotoplar, biyoaktif bir bileşenle işaretlenme gereği olmadan vücudun istenilen bir bölgesine taşınır. Örnek olarak iyot radyoizotoplarının tiroid bezi tarafından alınması ve Tc-99m perteknetatın tiroid, mide ve tükürük bezlerine toplanması gösterilebilir.

Radyofarmasötiklerin biyolojik dağılımı ve lokalizasyonu, kan plazmasından temizlenme hızı ile ilgilidir. Plazmadan temizlenme hızı ise hedef organ veya organlardaki toplanma hızına, plazma proteinlerine bağlanma ve atılım mekanizmasına bağlıdır (Early ve Sodee, 1995).

2.4.5.2. Tanı Amaçlı İdeal Radyofarmasötikler

2.4.5.2.1. Elde Edilme Kolaylığı

Radyofarmasötiğin kolay temin edilebilmesi, kolay hazırlanabilmesi ve ucuz olması gerekir. Radyonüklid üretimi ve işaretlemede kullanılan yöntemler kısa ve kolay olmalıdır. Komplike yöntemler radyofarmasötiğin maliyetini arttırmaktadır. Kısa yarı ömre sahip radyonüklidlerin üretildiği yerden uzak merkezlere nakledilmesi yaygın kullanımı engellemektedir.

2.4.5.2.2. Efektif Yarı Ömür

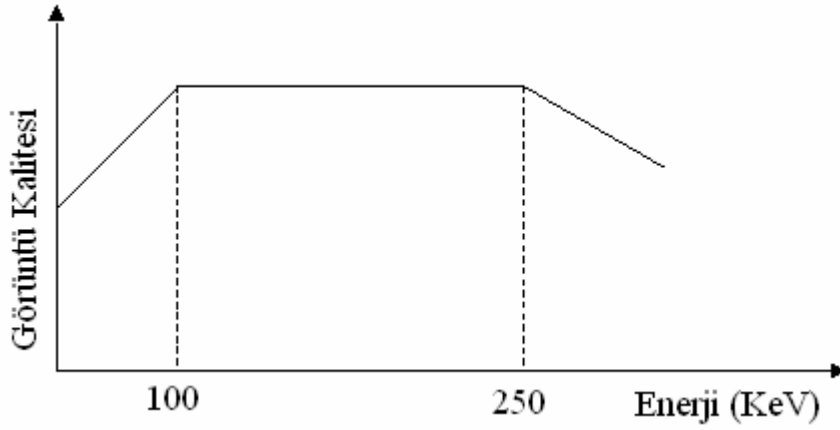
Radyonüklidler kendiliğinden parçalanarak başka izotoplarına dönüşürler. Parçalanma sonucu radyoaktif çekirdek miktarı giderek azalır. Başlangıçtaki çekirdek miktarının (aktivitenin) yarıya inmesi için geçen süreye yarılanma süresi (Tf) denir. Radyonüklidlerin biyolojik yollar ile dışarı atılarak başlangıçtaki miktarlarının yarıya inmesi için geçen süreye biyolojik yarılanma süresi (Tb) denir. Vücuda verilen radyoaktif maddeler hem fiziksel, hem de biyolojik yollardan azalır. Bir radyofarmasötüğün fiziksel yarı-ömür ve biyolojik eliminasyon ile azalarak başlangıçtaki miktarının yarıya inmesi için geçen süreye efektif yarı-ömür (Te) denir. Fiziksel, biyolojik ve efektif yarılanma süreleri arasındaki matematiksel bağıntı şu şekilde verilir.

$$1/T_e = 1/T_f + 1/T_b$$

İdeal bir radyofarmasötüğün efektif yarılanma ömrü, yapılacak incelemenin tamamlanması için gerekli sürenin 1.5 katı olmalıdır.

2.4.5.2.3. Radyasyon Tipi ve Enerjisi

Alfa ve beta yayan radyonüklidler radyofarmasötik işaretlemede kullanılamazlar. Çünkü bu radyasyonların menzilleri kısadır ve gama radyasyonundan daha fazla doku tahribatı yaparlar. Tanı amaçlı ideal radyonüklid tek enerjili gama ışınına sahip ve enerjisi 100-250 KeV arasında olmalıdır. Mevcut görüntüleme sistemleri bu enerji aralığındaki radyonüklidlere göre dizayn edilmiştir. Enerjisi 100 KeV' den küçük radyonüklidlerin vücut dokularını geçerek detektöre ulaşma sırasında absorpsiyonla kayıpları fazla olur. Bu sebeple deteksiyon imkanları sınırlıdır. 250 KeV' den büyük enerjiye sahip olanlar NaI(Tl) kristalini delip geçtikleri için deteksiyon etkinlikleri azdır. Bu sebeple deteksiyon için 150 KeV ve buna yakın enerjili radyonüklidler ideal enerjili radyofarmasötiklerdir. Tc-99m, IN-111 ve I-123 tanı amaçlı olarak kullanılan ideal radyofarmasötiklerdir (Bayhan, 1994).



Şekil 2.4.5.2.3.1. İzotop enerjisi ile görüntü kalitesinin değişimi

2.4.5.2.4. Hedef Organdaki Tutulum ve Metabolik Uygunluk

Tanı amaçlı olarak vücuda verilen radyofarmasötüğün tamamının görüntülenecek organ (hedef organ) tarafında tutulması istenir. Hedef organ dışındaki organlardan gelen ışınların görüntü alanına girmesi durumunda görüntü kalitesi bozulur, hedef organdaki detayların sintigrafik ayrımı zorlaşır. Bu nedenle hedef organdaki radyoaktivite tutulumunun çevreye göre yüksek olması gereklidir. Bu oran sinyal/gürültü olarak da bilinir. Planer görüntüleme bu oran 5:1 ve SPECT görüntüleme 2:1'den az ise sintigrafik ayırım zor hatta imkansız olur.

2.4.5.2.5. Hasta Güvenliği ve Radyasyon Dozu

Radyofarmasötikler hastaya ister ağız yoluyla, ister damar yoluyla verilsin toksik olmamalıdır. Radyofarmasötüğün biyoaktif bileşeni olan KİT içindeki aktif madde hastaya eser miktarlarda uygulandığından vücut metabolizmasını bozamaz.

Radyasyon güvenliği hem hasta, hem de teknisyen için özel önem taşır. SPECT görüntüleme enjekte edilen radyoaktif madde miktarı, planer görüntülemeye göre daha fazladır. Çünkü SPECT'te her bir projeksiyonun görüntü süresi daha kısadır. Çocuklara enjekte edilen radyoaktif madde miktarı, yetişkinlere göre daha azdır. Radyoaktif madde miktarı ve cinsine bakılmaksızın korunma önlemlerini uygulamak radyasyon güvenliği yönünden bir zorunluluktur (Demir, 2000).

2.4.5.3. Tedavide Kullanılan İdeal Radyofarmasötikler

Nükleer tıpta tedavi amaçlı kullanılan radyofarmasötiklerde aranan özellikler aşağıdaki gibidir.

- i. Kolay elde edilebilir ve ucuz olmalıdır
- ii. Uygulamada etkisi kısa sürede başlamalı ve uzun sürmelidir. Efektif yarı ömrü günlerle ifade edilmelidir.
- iii. Amaç hücrelerin harap edilmesi olduğu için bu radyofarmasötiklerin LET'leri fazla olan ve enerjilerini etkileştikleri ortama bırakan, dokudaki erişme uzaklıkları cm kadar olan beta ışını yayması istenir. Tedavide kullanılan beta yayıcı radyonüklidlerin enerjileri 1 meV dan yüksek olmalıdır.
- iv. Radyasyonun dozu ve niteliği göz önüne alındığında hedef organ tutulumunun çok daha yüksek olması gerekir (Yıldız vd., 2003).

2.4.5.4. Nükleer Tıpta Kullanılan Radyonüklidler

Nükleer tıpta yaygın olarak kullanılan radyonüklidleri dört grupta inceleyebiliriz.

Birinci grupta, pozitron yayan siklotronda üretilen radyonüklidlerden ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ve ^{18}F bulunur. Bu gruptaki radyonüklidlerin yarılanma süreleri çok kısa olduğundan üretim yerleri ile kullanım yerleri bir arada olmak zorundadır. Yani siklotronun PET kamera ile aynı merkezde bulunması gerekir. Bu radyonüklidlerden ^{18}F in fiziksel yarılanma süresi 1.83 saat olduğundan üretim merkezinden çok uzak olmayan başka merkezlere de taşınabilir.

İkinci grupta, yine siklotronda üretilen ve nispeten uzun yarı ömürlü ^{57}Co , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I ve ^{201}Tl gibi radyonüklidler vardır. Yarılanma süreleri yeteri kadar uzun olduğundan başka ülkelere de pazarlanabilirler.

Üçüncü grupta, jeneratör ürünleri olan ^{68}Ga , $^{81\text{m}}\text{Kr}$, ^{82}Ru , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ve $^{113\text{m}}\text{In}$ vardır. Bunlardan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ideal bir radyonüklid olup, tüm nükleer tıp uygulamalarının yaklaşık % 90 nını kapsar.

Dördüncü grupta, ^{235}U in fisyon ürünü olan ^{133}X , ^{99}Mo ve ^{131}I vardır. Bu gruptakiler nükleer reaktörlerde üretilirler.

Nükleer tıpta kullanılan bazı radyonüklidler ve fiziksel özellikleri Çizelge 2.4.5.4.1. de görülmektedir (Demir, 2000).

2.4.5.5. Radyonüklidlerin Üretimi

Nükleer tıpta kullanılan radyonüklidlerin hepsi sentetik olup, stabil atomların nükleer reaktörlerde aktifleştirilmesi ile elde edilirler. Radyonüklidlerin üretimi üç farklı yoldan gerçekleştirilmektedir. Bunlar nükleer reaktörler, siklotron ve radyonüklid jeneratörleridir.

2.4.5.5.1. Nükleer Reaktörler

Atom numarası 92 nin üzerinde olan elementler reaktörde fisyonla uğrayıp atom ağırlığı 28-65 arasında olan çekirdekleri meydana getirirler. Meydana gelen farklı elementlerin izotopları kimyasal metotlarla ayrıştırılıp saflaştırılır. ^{235}U in termal nötron fisyonu ile ^{131}I , ^{99}Mo , ^{133}X ve ^{137}Cs gibi radyonüklidler elde edilir.

2.4.5.5.2. Siklotron (Hızlandırıcı)

Siklotronda elektrik yüklü proton (p), döteron (d), trityum (^3H) gibi partiküller vakum içinde elektromagnetik alan etkisiyle dairesel olarak hızlandırılırlar. Hızlandırma sonucu partiküller çok yüksek kinetik enerji kazanırlar. Işınlanması istenen hedef hızlandırılmış bu partiküller ile bombardıman edilirler. Meydana gelen radyonüklidlerde nötron eksikliği vardır ve atom numarası artmıştır.

Çizelge 2.4.5.4.1. Nükleer tıpta sıklıkla kullanılan radyonüklidler

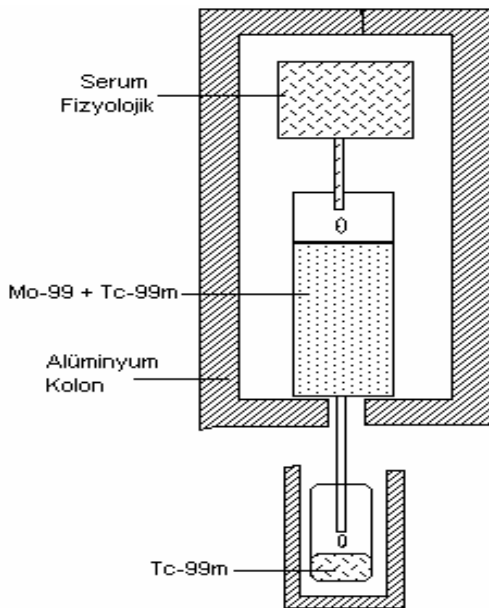
Nüklid	Yarı Ömür	γ enerjisi (KeV)
^{11}C	20.4 dakika	511
^{14}C	5730 yıl	-
^{57}Co	270.9 gün	122
^{51}Cr	28 gün	320
^{137}Cs	30 yıl	662
^{18}F	1.83 saat	511
^{52}Fe	8.3 saat	165
^{59}Fe	45 gün	1.099
^{67}Ga	79.2 saat	94
^{68}Ge	68 dakika	511
^3H	12.3 yıl	-
^{123}I	13.3 saat	159
^{125}I	60 gün	35 (27 KeV X)
^{131}I	8.08 gün	364
^{111}In	67 saat	173
$^{113\text{m}}\text{In}$	1.67 saat	393
^{99}Mo	67 saat	181, 740, 780
^{13}N	9.96 dakika	511
^{15}O	2.05 dakika	511
^{32}P	14.3 gün	-
^{186}Re	3.8 gün	137
^{153}Sm	1.9 gün	70
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6.02 saat	140.5
^{201}Tl	73 saat	135, 167
^{127}Xe	36.4 saat	172, 203, 375
^{133}Xe	5.3 gün	81

Nötron eksikliğine bağlı olarak siklotronda üretilen radyonüklidler β yayarak veya elektron yakalayarak bozunurlar (Bayhan, 1994; Yıldız vd., 2003).

2.4.5.5.3. Radyonüklid Jeneratörleri

Ana-kız radyonüklid çiftini özel bir yöntemle ayıran ve kız nüklidi kullanıma hazır hale getiren sistemlere nükleer tıpta radyonüklid jeneratörü denir. Ana ürün radyoaktif bozunmaya uğradıkça kız ürün oluşur. Nükleer tıpta kullanılan radyonüklid jeneratörlerinde ana ürünün fiziksel yarılanma süresi, kız ürünün fiziksel yarılanma süresinden daha uzun (saatler ya da günler derecesinde) olmalıdır. Radyonüklid jeneratörlerinin en önemlisi ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratör sistemidir.

$\text{Tc-}^{99\text{m}}$ Mo-Tc jeneratöründen elde edilir. Mo-Tc jeneratörü, alüminyum kolona emdirilmiş halde bulunan MoO_4 'ten radyoaktif bozunum ile $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ oluşur. Bu kolon ortamından % 0.9'luk NaCl geçirildiği vakit klorür iyonları $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 'teki perteknetat ile yer değiştirir ve kolonun çıkışında $\text{Na}^+(\text{^{99m}TcO}_4)^-$ bileşiği ortaya çıkar. Şekil 2.4.5.5.3.1 de Mo-Tc jeneratörünün şematik görünümü gösterilmiştir (Demir, 2000).

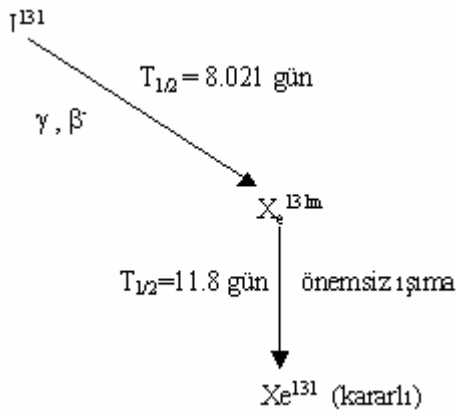


Şekil 2.4.5.5.3.1 Mo-Tc jeneratörünün şematik görünümü

Nükleer tıpta Tc99m in yaygın olarak kullanılma nedenleri;

- Mo99'un ürünü olduğu için jeneratör olarak isimlendirilen bir oluşumla makul bir uzunluktaki sürede istenildiği zaman, makul fiyata ve Dünya' nın her bölgesinde sağlanabilmektedir,
- Yarı ömrü 6.02 saattir. Bu süreç hem test uygulanan hasta için hem de testin uygulandığı bölüm için uygun bir süredir,
- Gama ışınımı vardır ve 140 keV'luk bu enerji mevcut teknolojiye görüntüleme yapabilmek için idealdir,
- Beta ve alfa gibi diagnostik uygulamalar için zararlı sayılan ışınımı yoktur,
- % 99.9'u organizmadan atılır çünkü bozunduğu ürün de Tc99'dur.
- Serum fizyolojik içerisinde kazandığı anyon yapısı ile gerek tek başına ve gerekse bir çok kimyasal madde ile bileşik oluşturarak bize çok değerli bilgiler sağlayan uygulamalara olanak sağlamaktadır (Early ve Sodee, 1995; Bayhan, 2001).

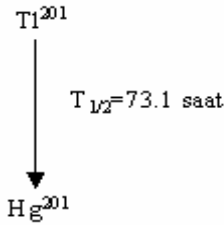
Tc-99m perteknetatın yanında iyot-131 (I^{131}) oral solüsyon ve talyum-201 (Tl^{201}) enjeksiyonluk solüsyon da sıklıkla nükleer tıp ta kullanılmaktadır.



Şekil 2.4.5.5.3.2. I-131 in bozunum şeması

Sodyum iyodür 131 solüsyon, fiziksel yarı ömrü 8.02 gün olan, 364 keV enerjide γ ışınması ve β^- ışınması yapan uranyum fisyonunun veya tellürün nötronla bombardıman edilmesinden elde edilen radyoaktif I^{131} içeren, tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisi amacı ile ağız yoluyla kullanılan radyofarmasötik üründür.

Talyum 201 enjeksiyonluk solüsyon, siklotron (partikül hızlandırıcı) da üretilen Pb-201 radyonüklidinin bozunması sonucu oluşur. Pb-201 de siklotronda Tl-203 izotopunun protonlarla bombardımanı sonucu (p, 3n) nükleer reaksiyonu ile elde edilir. Tl-201 135 keV (%3) ve 167 keV (%10) gama ışınları yayınlar. Yayınlanan gama ışınlarının azlığı nedeniyle görüntüleme de Hg-201'in karakteristik X ışınları 68-80 keV (% 94,4) kullanılır. Talyum 201 in yarı ömrü 73,1 saattir. İntravenöz uygulama için % 0,9 NaCl içinde steril, ajirojen talyum klorür (Tl²⁰¹Cl) çözeltilisi şeklinde hazırlanır.



Şekil 2.4.5.5.3.3. Tl-201 in bozunum şeması

2.4.5.6. Radyofarmasötiklerde Bağlama İşlemi

Kullanıma hazır olmayan radyofarmasötiklerin uygulanabilmesi için radyonüklid kısım ile farmasötik kısmın bağlanması gerekir. İşaretleme denilen bu işlemler çeşitli yöntemlerle yapılır.

2.4.5.6.1. Kimyasal Sentez

Bir organik bileşiğin kimyasal, biyolojik ve immünolojik özellikleri muhafaza edilmek istendiğinde içinde bulunan elementlerden birinin yerine, o elementin izotopu konur. Vücut yapısında doğal olarak bulunan karbon, hidrojen, oksijen ve azot bu iş için uygundur. Bu radyonüklidlerden ¹¹C, ¹⁵O, ¹³N gibi pozitron yayanların yarılanma süreleri 2-20 dakika olup çok kısadır. ³H ve ¹⁴C gibi negetron yayanların yarılanma süreleri de 12.3 ve 5730 yıl gibi çok uzundur. Kısa yarılanma süresi olanların kullanım alanları çok kısıtlıdır. Uzun yarı ömürlü olanlar ise sadece invitro ve hayvan deneylerinde kullanılabilir.

2.4.5.6.2. Moleküle Yabancı Olan Radyonüklidin Bağlanması

Bu işaretleme metodunda radyonüklid moleküle organik yolla bağlanır. İyot ve teknesyum radyonüklidleri ile yapılan işaretlemelerin çoğu böyledir.

2.4.5.6.3. Teknesyum ile İşaretleme

Tc +1 ile +7 değerlilikte bulunur. Tc jeneratörden en kararlı halde bulunduğu +7 değerlikte elde edilir. Bu nedenle işaretleme yapabilmek için +3, +4 yada +5 değerliğe indirgenmesi gerekir. Bu amaçla birçok kimyasal madde denenmesine rağmen, rutinde en yaygın kullanılanı +2 değerlikli kalay tuzlarıdır (SnCl_2). İndirgenmiş teknesyum muhtelif iyon ve moleküller ile kompleks yaparak bağlanır.

2.4.5.6.4. Radyonüklidlerin Yer Değiştirmesi

Halojen ihtiva eden bileşiklerde karalı izotop radyoaktif olanı ile yer değiştirmek suretiyle molekül işaretlenir. Bu işlemi hızlandırmak için uygun bir katalizör kullanılır. Yer değiştirme reaksiyonunun hızı katalizör, solvent pH'ı gibi etkenlere bağlıdır. İşaretlemede yüksek verim almak için, işaretlenecek madde bol miktarda, radyonüklid ise çok az olmalıdır (Yıldız vd., 2003).

2.4.5.7. Radyofarmasötiklerde Kalite Kontrolü

Bütün ilaçlarda olduğu gibi radyofarmasötiklerde de insana verilmeden önce bir takım kalite kontrol testlerinin yapılması gereklidir. Diğer ilaçlarda yapılanlara ilaveten radyoaktiviteye bağlı bir dizi testler de gerekmektedir. Bunlar arasında radyoaktivite miktarının tayini, radyonüklid ve radyokimyasal saflığın tespiti sayılabilir. Kalite kontrol testlerinin cins ve miktarı radyonüklidin fiziksel yarılanma süresine bağlıdır. Bazı radyofarmasötiklerde insana verilmeden önce kalite testi uygulamak imkansızdır. ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ve ^{18}F gibi radyofarmasötiklerin fiziksel yarılanma süreleri testi uygulamak için geçen süreden daha kısadır.

2.4.5.7.1. Radyoizotopik Saflık

Radyofarmasötigin izotop kısmındaki aktivitenin toplam radyoaktiviteye oranı radyoizotopik saflık olarak bilinir. İstenilen izotopa başka izotoplar karışabilir. Örneğin ışınlama esnasında meydana gelen diğer radyonüklidler veya teknesyum jeneratöründe molibden kaçağının sebep olduğu bulaşmalar gibi. Bu radyonüklidler aynı veya başka elementlere ait olabilirler. Bu yabancı radyonüklidlerin, radyofarmasötikte bulunuşunun sakıncaları vardır. Hem hastanın gereksiz yere fazla radyasyon almasına neden olunur, hem de sintigrafik görüntüleme esas görmek istenilen organın örtülmesine neden olunur. Yabancı maddelerin ortamdaki uzaklaştırılması muhtelif kimyasal metotlarla mümkün olmaktadır. Miktarını tayin etmek için çok kanallı gama sayıcıları kullanılır. Bu cihazlar radyonüklidlerin gama enerji spektrumunu verirler. Her radyonüklidin kendine ait gama enerji spektrumu vardır. ^{99}Tc 'nin fotopiki 140 KeV enerjidedir. ^{99}Mo ise 740 KeV'de pik verir. Fotopiklerin ölçülmesi ile kaçağın oransal miktarı belirlenebilir.

2.4.5.7.2. Kimyasal ve Radyokimyasal Saflık

Kimyasal saflık işaretlenen bileşimin başlangıçtaki saflığına bağlı olduğu kadar işaretleme esnasındaki şartlar (pH, ısı, ışık, oksidan ve redükleyici maddeler...vs) nedeniyle ortaya çıkan yeni bir takım yabancı maddelere de bağlıdır. Bu yabancı maddeler de işaretlenip radyokimyasal saflığı bozabilirler. Radyokimyasal saflık deyince radyonüklidin tamamının istenilen bileşiğe bağlanmış olup olmadığı anlaşılır. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile yapılan işaretlemede ortamda serbest bağlanmamış $^{99\text{m}}\text{Tc}^-$ iyonu ve indirgenip bağlanmamış $^{99\text{m}}\text{TcO}_2^-$ ile hidrolize teknesyum bulunabilir. Kontaminant olarak tarif edilen bu yabancı maddeler uygun bir kromatografi sistemi ile ortamdaki uzaklaştırılır. Miktarlarını tayin etmek için kağıt ve ince tabaka kromatografisi gibi yöntemler kullanılır.

2.4.5.7.3. Radyoassay

Radyofarmasötiğin ihtiva ettiği radyoaktivite miktarının hem hazırlık aşamasında, hem de hastaya verilme aşamasında ölçülerek tayin edilmesi gerekir. Her bir çalışma için gerekli radyoaktivite dozu standart sınırlarda önceden tespit edilmiş durumdadır. Bu dozun ölçülmesi doz kalibratörü cihazı ile yapılır.

2.4.5.7.4. Stabilite

Hazırlanan radyofarmasötikler muhtelif nedenlerle (ısı, ışık ve pH gibi) zamanla saflıklarını yitirirler. Örneğin ^{99m}Tc radyofarmasötiklerinde havadaki oksijenin etkisiyle $^{99m}\text{TcO}_4^-$ miktarı zamanla artabilir. Yani indirgenmiş +5 halinde bağlı teknesyum oksitlenip +7 e dönüşebilir. Radyofarmasötiğin kararlılığı kullanılma süresi için tespit edilmelidir. Kağıt ve ince tabaka kromatografisi uygulanarak stabilite süresi tespit edilir.

2.4.5.7.5. Biyolojik Testler

Hazırlanan radyofarmasötiklerin steril olması, pirojen ve toksik olmamaları gerekir. Bir radyofarmasötik insanda kullanılmaya başlamadan önce diğer ilaçlarda olduğu gibi toksik olup olmadığı ve emniyetli doz miktarı hayvan deneyleriyle tespit edilmelidir. Toksikite radyofarmasötiğin farmasötik kısmından gelen etkidir. Radyonüklid kısmı genellikle toksik etki göstermez. Sterilite ve pirojenite kontrol testleri hayvan deneyleriyle tesbit edilir. Biyolojik kontroller radyofarmasötik rutine sokulmadan önce gerçekleştirilir.

2.4.5.8. Radyofarmasötiklerin Lokalizasyon Mekanizmaları

Nükleer tıp radyofarmasötiklerin biyolojik sistemlerdeki dağılımını inceler. Bu dağılım zamana bağlıdır. Yani radyofarmasötik belli bir organda belli bir süre sonra lokalize olur (birikir). Radyofarmasötikler çeşitli mekanizmalar ile ilgili organ ya da dokuda lokalize olmaktadır. Bu mekanizmalar şunlardır.

2.4.5.8.1. Dilüsyon

En basit lokalizasyon mekanizmasıdır. Tek bir sistem içinde radyofarmasötiğin dilüe olarak dağılmasıdır. ^{99m}Tc albümin ile yapılan kan havuzu çalışmaları bu esasa dayanır. Damardan verilen radyofarmasötik kısa bir süre sonra kanda dilüe olur ve dengeye ulaşır. ^{133}Xe ile yapılan akciğer ventilasyon çalışmaları da bu esasa dayanır. ^{133}Xe gazı solunum havasıyla akciğerlere doldurulur ve bu esnada sintigrafi çekilir.

2.4.5.8.2. Difüzyon (Pasif Transport)

Bazı radyofarmasötikler basit difüzyon mekanizmasıyla birkaç kompartımanda dağılırlar. Örneğin ^{99m}Tc -perteknetat veya ^{99m}Tc -DTPA ile beyin sintigrafileri bu mekanizmaya örnektir. Normalde beyin dokusu kan-beyin bariyeri ile korunmuştur. Tümör gibi sebeplerle kan-beyin bariyeri bütünlüğünü kaybederse ^{99m}Tc -perteknetat dolaşıma verildiği takdirde bu radyofarmasötik beyin dokusuna diffüze olur.

2.4.5.8.3. Aktif Transport

Radyofarmasötiğin konsantrasyon gradienti olmasına karşın enerji harcanarak ilgili kompartımanda birikmesi aktif transport ile gerçekleşmektedir. ^{201}Tl in myokard hücrelerinde, ^{99m}Tc -DTPA nın böbrek hücrelerinde, ^{99m}Tc -perteknetatın tiroid hücrelerinde tutulması aktif transport ile sağlanmaktadır.

2.4.5.8.4. Metabolizmaya Katılım

Radyofarmasötik ilgili doku yada organdaki metabolizmaya katılarak o bölgenin görüntülenmesini sağlar. ^{131}I ve ^{123}I tiroid bezi hücrelerince yakalandıktan sonra burada hormon sentezine katılmaktadır (Demir, 2000).

2.4.6. Nükleer Tıpta Kullanılan Cihazlar

İyonize radyasyon elle tutulur, gözle görülür bir nesne değildir. Bu kavramı somut ve ölçülebilir hale getirmenin yolu, radyasyonun madde ile etkileşiminden yararlanarak çeşitli maddelerde oluşturduğu etkileri değerlendirmek ve ölçmektir (Bayhan, 1994). Nükleer tıpta kullanılan cihazlar amaçlarına göre sayım cihazları ve görüntüleme cihazları olarak sınıflandırılır.

1. Sayım Cihazları
 - i. Organdan çıkan gama ışınlarını sayan cihazlar
 - ii. Örnekten çıkan gama ışınlarını sayan cihazlar
 - iii. Örnekten çıkan beta ışınlarını sayan cihazlar
 - iv. Aktivitemetreler

2. Görüntüleme Cihazları
 - i. Çizgisel tarayıcılar
 - ii. Gama kameralar
 - iii. Emisyon tomografileri

2.4.6.1. Doz Kalibratörleri

Doz kalibratörleri gaz doldurulmuş dedektörlerin özel bir tipidir. Rutin klinik çalışmalarda, genellikle hastaya uygulanmak üzere enjektöre çekilmiş radyoaktivite miktarını ölçmek için kullanılır. Aktivite miktarını Curie (Ci) veya Becquerel (Bq) cinsinden verir. Ölçülecek radyonüklide göre ayarlanabilir.

Doz kalibratörlerinin dedektör materyali yüksek basınçta doldurulmuş gazdır (genellikle 22 atm. basınçta argon gazı). Doz kalibratörünün kuyusu içine yerleştirilen aktivite gazı iyonlaştırır. Gaz içindeki iyonizasyon akımı elektronik aygıtlar vasıtasıyla ölçülerek, aktivitenin miktarı belirlenir. Standart dedektörlerin kuyu derinliği 26.5 cm, kuyu çapı 7.1 cm dir. Kuyu çevresi dışarıdan gelebilecek radyasyona karşı kurşun ile zırhlanmıştır.

Doz kalibratörleri enerji ayırımı yapamazlar. Sadece radyoaktivitenin miktarını ölçerler. Doz kalibratörlerinin 10-20 μCi gibi çok küçük radyoaktiviteleri ölçme güvenilirliği $\pm \% 10$ arasında değişir. Aktivite miktarı arttıkça ölçüm doğruluğu da artar. Çok yüksek aktivite değerlerinde sağlıklı ölçüm yapılamaz. Nükleer tıpta kullanılan aktivite miktarları genellikle mCi cinsinden ifade edilmektedir. Hastalara verilen radyasyonun bir daha geri alınma şansı olmadığı için enjeksiyon yapmadan önce aktivitenin doz kalibratöründe ölçülmesi gereklidir (Yıldız vd., 2003).

2.4.6.2. Gama Kameralar

Organizmaya verilen radyoaktif maddelerin dağılımını geniş bir alanda ve aynı anda görüntüleyebilen cihazlardır. 1956 yılında Hal-Anger tarafından keşfedildiği için Anger Kamera olarak da adlandırılmaktadır. Gama kameraların ilk modelleri ile iki boyutlu görüntü alınabilirken, bilgisayar teknolojisindeki gelişmelerle bu cihazların etkinlikleri artmıştır. Gelişmiş gama kameralara tomografi tekniğinin uyarlanması ile de emisyon tomografileri spect ve pet görüntülemeleri ortaya çıkmıştır.



Şekil 2.4.6.2.1. Gama kamera

Tek kristalli rektilineer tarayıcıların nokta nokta alıp kağıt üzerine aktardığı sinyaller burada yapısı mükemmelleştirilmiş kristal ve fotomultiplier tüpler (PMT) yardımıyla elektronik olarak işlenebilir hale çevrilir.

Kaynaktan çıkan radyoaktif madde, kamera dedektörünün ön kısmında bulunan kolimatörler tarafından kristal üzerine yönlendirilirler ve kristalde radyasyon miktarı ile orantılı sintilasyon meydana gelir. Oluşan sintilasyon PMT'lerin ön kısmındaki ışın yönlendirici tabakalar tarafından PMT'lerin içindeki fotokatotlara odaklanır. Işın fotokatotlara çarpınca katottan elektron sökerek fotoelektron haline dönüşür. Fotoelektronlar PMT içindeki dinotlara uyarlanan yüksek voltajın etkisi ile hızlanır ve sayıları artar. Sonuçta anotta çok miktarda fotoelektron birikmiş olur. Preamplifiyer ve amplifiyerden geçerek düzeltilip ve şekillendirildikten sonra, X, Y ve Z (enerji boyutu) boyutlarından oluşan sinyaller katot ışın tüpünde görüntüye dönüştürülür. Elde edilen görüntüler bilgisayar aracılığı ile değerlendirilir ve üzerlerinde çeşitli işlemler gerçekleştirilebilir (Sorenson ve Phelps, 1987).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Polikliniğinde tetkiki yapılan 21 – 78 (54 ± 9) yaşları arasındaki 37 erkek, 27 kadın toplam 64 hastadan kan numuneleri alınmıştır. Hastalar Tc-99m perteknetat ile tiroid, Tc-99m - DTPA ile böbrek, Tc-99m -MDP ile kemik, talyum-201 ile miyokard perfüzyon sintigrafileri yapılanlar ve I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılanlardan seçilmiştir. Hastalardan radyoaktif madde verilmeden önce ve verildikten sonra kan numuneleri EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) içeren tüplere alınmıştır.

3.1.1. Tc^{99m} Perteknetat ile Tiroid Sintigrafisi Yapılanlar

Bu grubu 33 – 65 (52 ± 8) yaşları arasındaki 7 erkek, 8 kadın toplam 15 hasta oluşturmuştur. Hastalardan radyoaktif madde verilmeden önce kan örnekleri alınmıştır. 5 mCi (185 MBq) Tc^{99m} perteknetat (Mon-Tek Mo⁹⁹/Tc^{99m} jeneratöründen günlük sağım yapılmıştır) hastaya damardan enjekte edildikten 1 saat ve 3 saat sonra hastadan kan örnekleri alınmıştır. Bu tetkikte hastaların maruz kaldığı etkin doz 0,011 mSv/MBq dir (ICRP, 1998).

3.1.2. Tc^{99m} -DTPA (Dietilen Triamin Pentaasetik Asit) ile Böbrek Sintigrafisi Yapılanlar

Bu grubu 21 – 69 (50 ± 7) yaşları arasındaki 10 erkek, 5 kadın toplam 15 hasta oluşturmuştur. Hastalardan radyoaktif madde verilmeden önce kan örnekleri alınmıştır. Uygun aktivite ve hacimdeki Tc-99m perteknetat (Mon-Tek Mo⁹⁹/Tc^{99m} jeneratöründen günlük sağım yapılmıştır) DTPA kitine (PENTACIS CIS bio international) eklendi. Hafif bir şekilde karıştırıldı. 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Kit işaretlendikten sonra hasta dozu (10 mCi) çekilmeden önce çalkalandı. 10 mCi (370 MBq) hastaya damardan enjekte edildikten 1 saat ve 3 saat sonra hastadan

kan örnekleri alınmıştır. Bu tetkikte hastaların maruz kaldığı etkin doz 0,008 mSv/MBq dir (ICRP, 1998).

3.1.3. Tc^{99m} -MDP (Metilen difosfanat) ile Kemik Sintigrafisi Yapılanlar

Bu grubu 34 – 78 (55 ± 8) yaşları arasındaki 8 erkek, 7 kadın toplam 15 hasta oluşturmuştur. Hastalardan radyoaktif madde verilmeden önce kan örnekleri alınmıştır. Sonra uygun aktivite ve hacimdeki Tc-99m perteknetat (Mon-Tek Mo⁹⁹/Tc^{99m} jeneratöründen günlük sağım yapılmıştır) MDP kitine (MEDROCIS CIS bio international) eklendi. Hafif bir şekilde karıştırıldı. 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Kit işaretlendikten sonra hasta dozu (20 mCi) çekilmeden önce çalkalandı. 20 mCi (740 MBq) hastaya damardan enjekte edildikten 1 saat ve 3 saat sonra hastadan kan örnekleri alınmıştır. Bu tetkikte hastaların maruz kaldığı etkin doz 0,0061 mSv/MBq dir (ICRP, 1998).

3.1.4. Talyum-201 ile Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Yapılanlar

Bu grubu 37 – 72 (54 ± 9) yaşları arasındaki 8 erkek, 2 kadın toplam 10 hasta oluşturmuştur. Hastalardan radyoaktif madde verilmeden önce kan örnekleri alınmıştır. 2,5 mCi (92,5 MBq) Tl-201 (Mon-Talyum-201 Enjeksiyonluk solüsyon) hastaya damardan enjekte edildikten 1 saat ve 3 saat sonra hastadan kan örnekleri alınmıştır. Bu tetkikte hastaların maruz kaldığı etkin doz 0,22 mSv/MBq dir (ICRP, 1998).

3.1.5. I-131 ile Hipertiroidi Tedavisi Yapılanlar

Bu grubu 28 – 74 (58 ± 9) yaşları arasındaki 4 erkek, 5 kadın toplam 9 hasta oluşturmuştur. Hastalardan radyoaktif madde verilmeden önce kan örnekleri alınmıştır. 20 mCi (740 MBq) I-131 (Mon-İyot-131 Oral solüsyon) hastaya per oral verildikten 1 saat ve 3 saat sonra hastadan kan örnekleri alınmıştır. Bu tetkikte hastaların maruz kaldığı etkin doz 10,4 mSv/MBq dir (ICRP, 1998).

3.2. Kan Numunelerinin Hazırlanması

Alınan kan örnekleri santrifüj edilinceye kadar çelik kaplar içinde bekletilmiştir. Radyoaktif madde verilmeden önce ve verildikten sonra alınan kan örnekleri ayrı kaplarda taşınmıştır. Hastalardan alınan kan örnekleri, EDTA tüpü içinde 3000 devir/dakika' da santrifüj edilip, üsteki plazma kısmı atıldı. Alttaki eritrosit kısmından 0,5 mL alınıp başka bir tüpe konuldu ve 3 kez 3 mL % 0,9 NaCl ile yıkandı. Her yıkama 3000 devir/dakika' da 3 dakika santrifüj edilip üst fazın atılmasıyla tamamlandı. Yıkanan eritrositler 2 mL soğuk distile su ile hemoliz edildi. Hazırlanan hemolizat ölçüm yapılınca kadar $-80^{\circ}C$ 'da derin dondurucuda bekletildi.

3.3. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Hassas terazi : Scaltec (İsviçre)
2. Derin dondurucu : Scientific Snijders (Hollanda)
3. Doz kalibratörü : Biodex (A.B.D.)
4. Vorteks : Nüve NM 100 (Türkiye)
5. Otomatik pipetler : Eppendorf (Almanya)
6. Santrifüj : Nüve-NF 815 (Türkiye)
7. Biyokimya Analizörü : Abbot Aeroset (A.B.D.)
8. Manyetik karıştırıcı : Nüve (Türkiye)
9. pH metre : Hanna Instruments (Portekiz)
10. Spektrofotometre : Shimadzu UV 1201V 1600 (Japonya)

3.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler

3.4.1. Süperoksit Dismutaz İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Ksantin ($C_5H_4N_4O_2$), Sigma (Almanya)
- Disodyum hidrojen fosfat dihidrat ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$), Merck (Almanya)
- Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4), Merck (Almanya)

- Ksantin oksidaz, Sigma (Almanya)
- CAPS (3-(siklohexilamino)-1-propanesülfonik asit) ($C_9H_{19}NO_3S$), Merck (Almanya)
- INT(2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-feniltetrazolyum) ($C_{19}H_{13}ClIN_5O_2$), Sigma (Almanya)

3.4.2. Glutasyon Peroksidaz İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Potasyum ferri siyanür ($K_3Fe(CN)_6$), Merck (Almanya)
- Potasyum bikarbonat ($NaHCO_3$), Sigma (Almanya)
- Potasyum siyanür (KCN), Merck (Almanya)
- Glutasyon redüktaz, Fluka (İsviçre)
- Kümen hidroperoksit, Randox (İngiltere)
- β -NADPH, Sigma (Almanya)
- Glutasyon ($C_{10}H_{17}N_3O_6S$), Sigma (Almanya)

3.4.3. Katalaz İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Hidrojen Peroksid, (H_2O_2), Merck (Almanya)
- Disodyum hidrojen fosfat dihidrat, ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$), Merck (Almanya)
- Potasyum dihidrojen fosfat, (KH_2PO_4), Merck (Almanya)

3.4.4. MDA İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Tiyobarbitürik asit (TBA) ($C_4H_4N_2O_2S$) Merck (Almanya)
- Trikloroasetik asit (TCA) ($C_2HCl_3O_2$) Merck (Almanya)

3.5. Kullanılan Çözeltiler

3.5.1. Süperoksid Dismutaz İçin Kullanılan Çözeltiler

- CAPS tamponu (pH=10.2), 50 mM: 5.5g CAPS tartılıp 400 ml distile suda

çözülüp pH'ı 10.2' ye ayarlandı. Sonra hacmi 500 ml ye tamamlandı. 0.94 mM EDTA (0.35g) tartıldı ve tamponun son hacmi distile suyla 1000 mL ye tamamlandı.

- Ksantin çözeltisi (0,05mM): 3,80 mg ksantin tartıldı ve hacmi 40 mM CAPS tamponu (0,94 mM EDTA içeren; pH= 10,2) ile 500 mL'ye tamamlandı. Bu çözelti 0,025 mM 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klorür (INT) içerir.
- Ksantin oksidaz çözeltisi (80U/L): 32 µL ksantin oksidaz standardından alındı ve 10 mL bidistile su ile seyreltildi.

3.5.2. Glutasyon Peroksidaz İçin Kullanılan Çözeltiler

- Kümen hidroperoksit çözeltisi (0,18 mM): Kümen hidroperoksit standardından 10 µL alındı ve 10 mL bidistile su ile seyreltildi.
- Drabkin Solüsyonu (Double Drabkin): 50 mg potasyum siyanür, 1 g sodyum bikarbonat , 200 mg potasyum ferri siyanür tartılıp bir miktar distile suda çözüldü ve son hacim 500 mL ye tamamlandı.
- Glutasyon redüktaz (0,5 U/L): 3,4 µL glutasyon redüktaz standardından alınıp, 50 mM fosfat tamponu (4,3 mM EDTA içeren ve pH=7,2 olan) ile 1L'ye seyreltildi.
- Glutasyon çözeltisi (4mM): 0,307 g glutasyon tartılıp, hacmi 50 mM fosfat tamponu (pH=7,2 ve 4,3 mM EDTA) ile 250 mL'ye tamamlandı.
- β -NADPH çözeltisi (0,28mM): 0,058g β -NADPH tartılıp hacmi 50 mM fosfat tamponu (pH=7,2 ve 4,3 mM EDTA) ile 250 mL'ye tamamlandı.

3.5.3. Katalaz İçin Kullanılan Çözeltiler

- 30 mM hidrojen peroksit için: 0.34 mL % 30 luk hidrojen peroksid 100 mL fosfat tamponu ile dilüe edildi.
- 50 mM fosfat tamponu: 5.3397 g Na₂HPO₄.2H₂O ve 2.7218 g KH₂PO₄ bir miktar distile suda eritildi sonra hacmi 500 mL' ye tamamlandı.

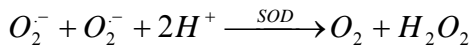
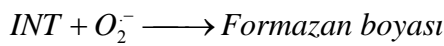
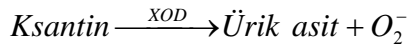
3.5.4. MDA İçin Kullanılan Çözeltiler

- TBA çözeltisi (%0.67): 0.67 g TBA tartıldı sonra bir miktar distile suda eritildi ve son hacim 100 mL' ye tamamlandı.
- TCA çözeltisi (%10): 10 g TCA tartıldı sonra bir miktar distile suda eritildi ve son hacim 100 mL' ye tamamlandı.

3.6. Metod

3.6.1. Süperoksid Dismutaz Ölçümü

Süperoksid dismutaz çeşitli yollarla ortaya çıkan süperoksid radikalinin H_2O_2 ' ye dismutasyonu reaksiyonunu katalizler. Ksantin – ksantin oksidaz (XOD) sistemi tarafından üretilen O_2^- radikallerinin 2-(4-iodophenyl)-3-(4-(4-nitrophenol)-5-phenyl tetrazolium chloride (INT) ile meydana getirdiği kırmızı renkli formazan boyasının 505 nm dalga boyunda verdiği optik dansitenin spektrofotometrik olarak okunması esasına dayanmaktadır. Bu reaksiyona dayanan optik dansitedeki azalmadan yararlanarak SOD tarafından reaksiyonun % inhibisyonu belirlendi.



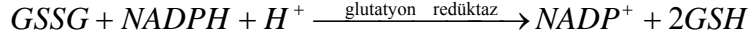
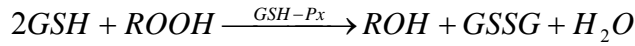
SOD ölçümünde Woolliams ve arkadaşlarının kullandıkları metod kullanılmıştır (Woolliams vd., 1983). 0.5 mL hemolizattan alınıp, % inhibisyonun %30-60 arasında olması için 0.1 mM fosfat tamponu ile dilüe edildi. 0.025 mL hemolizata 0.850 mL 0.05 mM ksantin çözeltisi (0.025 mM INT içeren) ilave edildi. 0.125 mL ksantin oksidaz (80U/L) ilave edildikten hemen sonra 505 nm'de 37 °C' de 30 saniyelik gecikme fazının ardından havaya karşı başlangıç absorbansı (A_1) ve 3 dakika sonra da son absorbans (A_2) okundu. Aynı işlemler kör denemeye de tekrarlandı. Sonuçlar aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\% \text{ inhibisyon} = 100 - \left(\frac{\Delta A(\text{numune}) / dk}{\Delta A(\text{kör}) / dk} \times 100 \right) \quad (3.6.1.1)$$

% inhibisyon-konsantrasyon grafiğinden yararlanılarak enzim aktivitesi U/mL olarak bulundu. Bu değerler dilüsyon katsayısı ile çarpılıp hemoglobine bölünerek U/gHb cinsinden hesaplandı.

3.6.2. Glutasyon Peroksidaz Ölçümü

Glutasyon peroksidaz, kümen hidroperoksid tarafından glutasyon oksidasyonunu katalizler. Okside glutasyon, NADPH varlığında glutasyon redüktaz tarafından indirgenir ve NADPH, NADP⁺ ye oksitlenir.

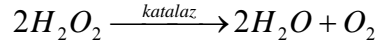


340 nm de meydana gelen absorbans değişimi NADPH nin azalmasına bağlı olarak ölçülerek enzim aktivitesi hesaplandı.

GPx ölçümünde Paglia ve Valentine' nin kullandıkları metot kullanılmıştır (Paglia ve Valentine, 1967). 1mL seyreltici reaktif, 50µL hemolizata ilave edildi. 5 dakikalık inkübasyondan sonra ortama 1mL Double Drabkin çözeltisinden katıldı ve karıştırıldı. Ayrı bir deney tüpünde 1 mL glutasyon (4mM), glutasyon redüktaz (0.5U/L) ve β-NADPH (0.28 mM) çözeltilerini içeren reaktif ile 20µl numune karıştırıldı. 40µl kümen hidroperoksit (0.18 mM) ölçümden hemen önce ilave edildi. Enzim aktivitesi 340 nm' deki absorbans değişimine göre hesaplandı. U/L cinsinden bulunan enzim aktivitesi dilüsyon katsayısı 41 ile çarpıldı. Sonuçlar hemoglobine bölünerek U/ g Hb cinsinden hesaplandı.

3.6.3. Katalaz Ölçümü

Katalaz ölçümü, hidrojen peroksidin CAT tarafından parçalanması temeline dayalıdır.



240 nm de meydana gelen absorbans değişimi $2H_2O_2$ nin azalmasına bağlı olarak ölçüldü ve enzim aktivitesi hesaplandı.

CAT ölçümünde Aebi' nin kullandıkları metot kullanılmıştır (Aebi, 1984). Fosfat tamponuyla 100 kat dilüe edilmiş 2 mL hemolizat üzerine taze hazırlanan ve 30 mM H_2O_2 içeren fosfat tampon çözeltisinden 1 mL eklendi. 240 nm'de absorbansın azalması 15 sn aralıklarla 3 dk boyunca okundu ve lineer regresyonlara göre her bir analiz için en uygun absorbanslar bulundu. k değeri aşağıdaki şekilde hesaplandı:

$$k = 2.3 / \Delta t \times (\log A_1 / A_2) = 0,076 (\log A_1 / A_2) \text{ (sn}^{-1}\text{)}$$

$$k / \text{mL} = k \cdot a$$

$$k / \text{gHb} = k / \text{mL} (1000 / b) = (2.3 / 30) (a / b) (\log A_1 / A_2) \text{ (sn}^{-1}\text{)}$$

A₁: 240 nm deki başlangıç absorbansı (t₁=0)

A₂: 240 nm deki 30. saniyedeki absorbansı (t₂=30)

a: dilüsyon faktörü

b: hemolizatın hemoglobin miktarı

3.6.4. Malondialdehid (MDA) Ölçümü

Yağ asidi peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, TBA ile reaksiyona girer ve 532 nm de maksimum absorbans veren renkli bir kompleks oluşturur. Bu renkli kompleksin spektrofotometrik olarak izlenmesiyle MDA tayini yapılır.

MDA ölçümü, tiyobarbitürik asit reaktivitesi metodu kullanılarak yapıldı (Drapper ve Hadley, 1990). 0.5 mL örnek üzerine 2.5 mL %10 luk TCA eklenip, karıştırıldıktan sonra 15 dakika kaynatılıp soğutuldu. 5000 devir/dk da 10 dk santrifüj edildip, süpernatandan 2 mL alındı ve üzerine 1mL %0.67 lik TBA eklendi. Tüpler karıştırıldıktan sonra 15 dk kaynatılıp hemen soğutuldu. Absorbansları 532 nm de okundu. MDA-TBA kompleksinin 532 nm deki ekstinsiyon katsayısından ($1,56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$) yararlanılarak MDA değerleri nanomol/mL cinsinden bulundu. Sonuçlar aşağıdaki şekilde hesaplandı.

$$A = axbxc$$

$$c = \frac{A}{axb}$$

$$c = \frac{A \text{ mol} \times 1 \times 10^9 \text{ nmol} \times L}{1,56 \times 10^5 \text{ L cm} \times \text{mol} \times 1000 \text{ mL}} = Ax57,69$$

Burada A absorbans, a ekstinsiyon katsayısı, b ışık yolu ve c konsantrasyondur.

3. 7. İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Aynı grup içindeki radyasyon öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması zamana bağlı ANOVA tekrarlı ölçümler testi ile yapıldı.

Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verildi. Analiz sonunda p değerlerinin 0,05 'ten küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi yapılan hastalarda eritrosit MDA ve antioksidan enzim düzeyleri Çizelge 4.1. de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi yapılan hastalarda eritrosit MDA ve antioksidan enzim düzeyleri (Ort ± Sd)

	MDA (nmol/mgHb)	SOD (U/g Hb)	GPx (U/g Hb)	CAT (k/g Hb)
Tetkik öncesi	92,06 ± 13,38	1880,33 ± 43,64	72,059± 13,158	63,50 ± 16,77
1 saat sonra	79,74 ± 9,43 ^b	2169,16 ± 15,46	67,660 ± 12,529	42,02 ± 10,34 ^b
3 saat sonra	89,40 ± 5,76 ^d	1826,20±381,59 ^d	61,648 ± 12,151	43,71 ± 13,04 ^b

^b p< 0,05 Tetkik öncesi ile karşılaştırıldığında azalmıştır

^d p< 0,05 1. saat değerleri ile karşılaştırıldığında azalmıştır

Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi yapılan hastalarda MDA düzeyi, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. 1 saat sonraki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi yapılan hastalarda SOD aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre artmıştır. 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır.

Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi yapılan hastalarda GPx ve CAT aktiviteleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. CAT aktivitesindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tc^{99m} - DTPA ile böbrek sintigrafisi yapılan hastalarda eritrosit MDA ve antioksidan enzim düzeyleri Çizelge 4.2. de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Tc^{99m} - DTPA ile böbrek sintigrafisi yapılan hastalarda eritrosit MDA ve antioksidan enzim düzeyleri (Ort ± Sd)

	MDA (nmol/mgHb)	SOD (U/g Hb)	GPx (U/g Hb)	CAT (k/g Hb)
Tetkik öncesi	67,98 ± 11,76	2006,59± 305,87	69,165± 23,085	58,03 ± 20,75
1 saat sonra	71,28 ± 11,11	1920,55± 188,01	76,364±20,367	26,59 ± 10,30 ^b
3 saat sonra	79,35 ± 16,20 ^a	2133,46 ± 96,67 ^c	60,896±18,453 ^d	35,94 ± 9,90 ^{bc}

^a p< 0,05 Tetkik öncesi ile karşılaştırıldığında artmıştır

^b p< 0,05 Tetkik öncesi ile karşılaştırıldığında azalmıştır

^c p< 0,05 1. saat değerleri ile karşılaştırıldığında artmıştır

^d p< 0,05 1. saat değerleri ile karşılaştırıldığında azalmıştır

Tc^{99m} - DTPA ile böbrek sintigrafisi yapılan hastalarda MDA düzeyi, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre artmıştır. 3 saat sonraki artış istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tc^{99m} - DTPA ile böbrek sintigrafisi yapılan hastalarda SOD aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre azalırken, 3 saat sonra tetkik öncesine göre artmıştır. CAT aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır.

Tc^{99m} - DTPA ile böbrek sintigrafisi yapılan hastalarda GPx aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre artarken, 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır.

Tc^{99m} - MDP ile kemik sintigrafisi yapılan hastalarda eritrosit MDA ve antioksidan enzim düzeyleri Çizelge 4.3. de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Tc^{99m} - MDP ile kemik sintigrafisi yapılan hastalarda eritrosit MDA ve antioksidan enzim düzeyleri (Ort ± Sd)

	MDA (nmol/mgHb)	SOD (U/g Hb)	GPx (U/g Hb)	CAT (k/g Hb)
Tetkik öncesi	65,33± 16,65	2006,04 ± 436,47	83,220± 24,958	51,18 ± 20,49
1 saat sonra	47,59 ± 22,94	1655,17± 337,92 ^b	79,882±17,372 ^b	48,73 ± 15,85 ^b
3 saat sonra	91,09 ± 21,89 ^{ac}	2630,71±616,84 ^{ac}	77,198±22,840 ^b	35,41 ± 14,08 ^b

^a p< 0,05 Tetkik öncesi ile karşılaştırıldığında artmıştır

^b p< 0,05 Tetkik öncesi ile karşılaştırıldığında azalmıştır

^c p< 0,05 1. saat değerleri ile karşılaştırıldığında artmıştır

Tc^{99m} - MDP ile kemik sintigrafisi yapılan hastalarda MDA düzeyi, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre azalırken, 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.

Tc^{99m} - MDP ile kemik sintigrafisi yapılan hastalarda SOD aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre azalırken, 3 saat sonra tetkik öncesine göre artmıştır. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tc^{99m} - MDP ile kemik sintigrafisi yapılan hastalarda GPx ve CAT aktiviteleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır.

Talyum-201 ile miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan hastalarda eritrosit MDA ve antioksidan enzim düzeyleri Çizelge 4.4. de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Talyum-201 ile miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan hastalarda eritrosit MDA ve antioksidan enzim düzeyleri (Ort ± Sd)

	MDA (nmol/mgHb)	SOD (U/g Hb)	GPx (U/g Hb)	CAT (k/g Hb)
Tetkik öncesi	51,43± 23,39	2051,16± 438,53	88,216± 18,592	54,80± 12,93
1 saat sonra	55,12 ± 18,74 ^a	1555,51±183,57 ^b	73,110 ± 19,346	40,57 ± 16,19 ^b
3 saat sonra	72,51 ± 9,41 ^{ac}	1744,60±254,69 ^{bc}	60,091± 32,596	44,77 ±14,70 ^c

^a p< 0,05 Tetkik öncesi ile karşılaştırıldığında artmıştır

^b p< 0,05 Tetkik öncesi ile karşılaştırıldığında azalmıştır

^c p< 0,05 1. saat değerleri ile karşılaştırıldığında artmıştır

Talyum-201 ile miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan hastalarda MDA düzeyi, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.

Talyum-201 ile miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan hastalarda SOD, GPx ve CAT aktiviteleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. SOD aktivitesinde 1 saat ve 3 saat sonraki azalma ile CAT aktivitesinde 1 saat sonraki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır.

I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılan hastalarda eritrosit MDA ve antioksidan enzim düzeyleri Çizelge 4.5. de gösterilmiştir.

I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılan hastalarda MDA düzeyi, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre çok az azalırken, 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.

Çizelge 4.5. I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılan hastalarda eritrosit MDA ve antioksidan enzim düzeyleri (Ort ± Sd)

	MDA (nmol/mgHb)	SOD (U/g Hb)	GPx (U/g Hb)	CAT (k/g Hb)
Tetkik öncesi	38,22± 7,92	1930,65± 693,21	79,686± 18,248	65,70± 25,31
1 saat sonra	37,39 ± 16,54	1496,90± 182,65	78,544 ± 7,283	52,84 ± 15,69
3 saat sonra	92,62 ± 24,36 ^{ad}	1077,26±464,72 ^{bd}	62,253± 25,098	52,22 ± 15,45

^a p< 0,05 Tetkik öncesi ile karşılaştırıldığında artmıştır

^b p< 0,05 Tetkik öncesi ile karşılaştırıldığında azalmıştır

^d p< 0,05 1. saat değerleri ile karşılaştırıldığında azalmıştır

I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılan hastalarda SOD, GPx ve CAT aktiviteleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. SOD seviyesinde 3 saat sonraki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tüm hastalarda eritrosit MDA ve antioksidan enzim düzeyleri Çizelge 4.6. da gösterilmiştir.

Tüm hastalardaki MDA düzeyleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalırken, 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.

Tüm hastalardaki SOD düzeyleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. 1 saat sonraki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tüm hastalardaki GPx düzeyleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. 3 saat sonraki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çizelge 4.6. Tüm hastalarda eritrosit MDA ve antioksidan enzim düzeyleri (Ort ±Sd)

	MDA (nmol/mgHb)	SOD (U/g Hb)	GPx (U/g Hb)	CAT (k/g Hb)
Tetkik öncesi	65,80 ± 13,15	1972,50± 431,69	77,626± 14,152	58,39 ± 19,74
1 saat sonra	60,07 ± 11,23 ^b	1795,34± 405,21 ^b	75,002±16,503	41,45 ± 16,05 ^b
3 saat sonra	85,36 ± 14,20 ^{ac}	1954,99 ± 350,14	64,916±12,253 ^{bd}	41,47± 14,24 ^b

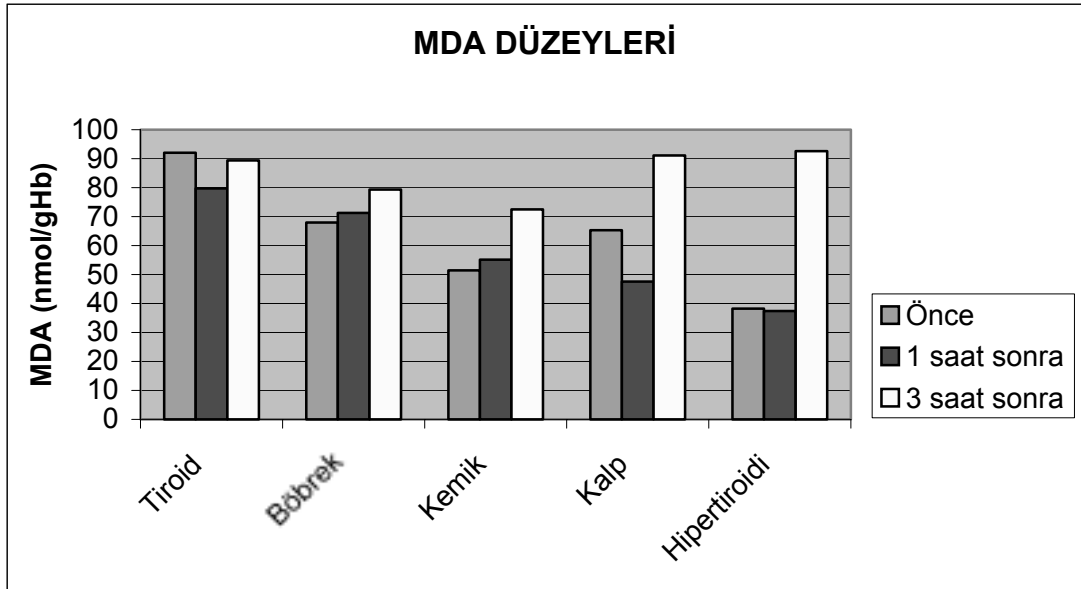
^a p< 0,05 Tetkik öncesi ile karşılaştırıldığında artmıştır

^b p< 0,05 Tetkik öncesi ile karşılaştırıldığında azalmıştır

^c p< 0,05 1. saat değerleri ile karşılaştırıldığında artmıştır

^d p< 0,05 1. saat değerleri ile karşılaştırıldığında azalmıştır

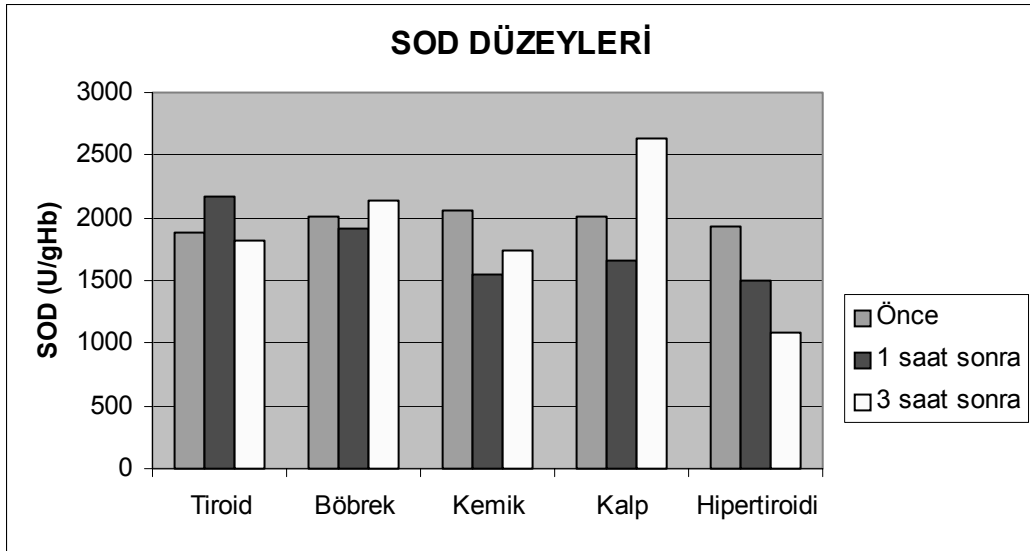
Tüm hastalardaki CAT düzeyleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır.



Şekil 4.1. MDA düzeyleri



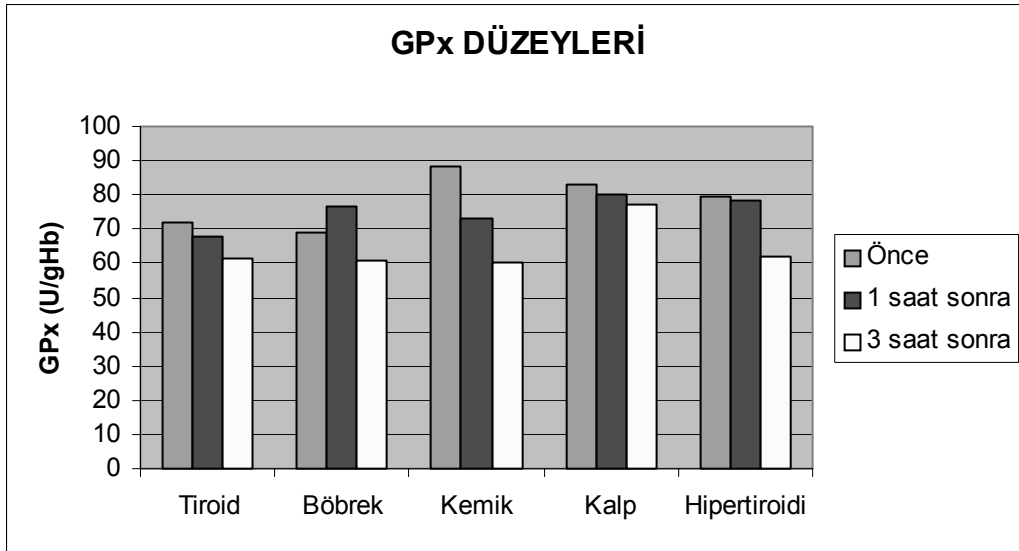
Şekil 4.2. Tüm hastalarda MDA düzeyleri



Şekil 4.3. SOD düzeyleri



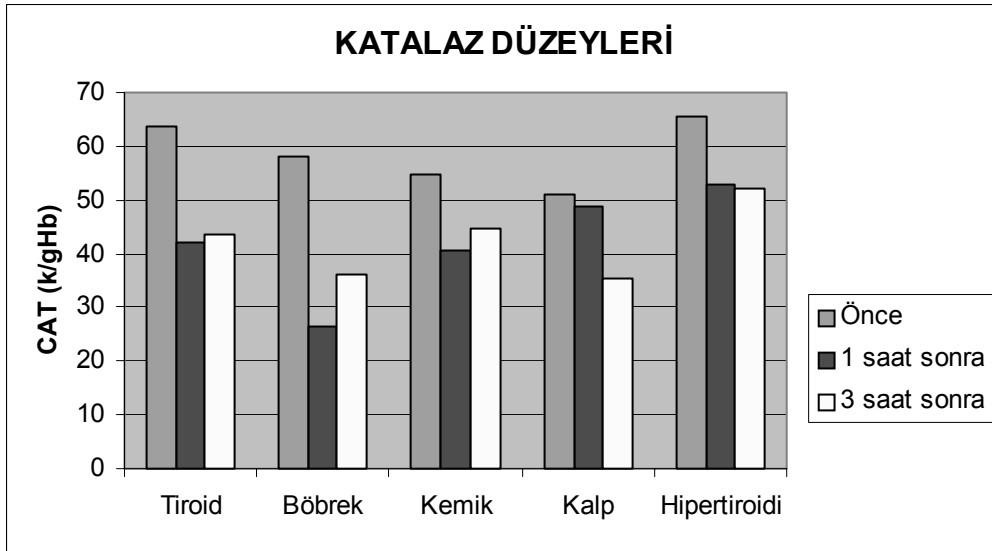
Şekil 4.4. Tüm hastalarda SOD düzeyleri



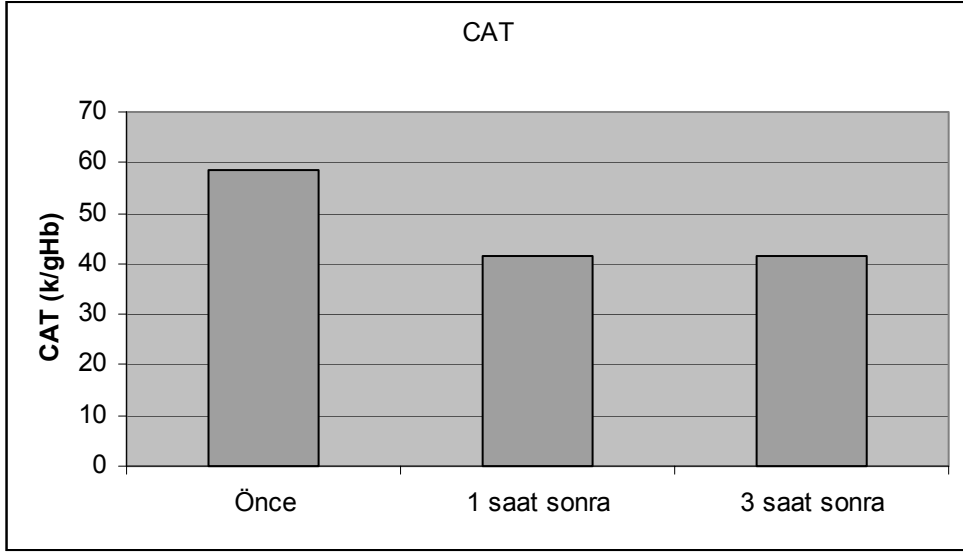
Şekil 4.5. GPx düzeyleri



Şekil 4.6. Tüm hastalarda GPx düzeyleri



Şekil 4.7. CAT düzeyleri



Şekil 4.8. Tüm hastalarda CAT düzeyleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Biyolojik materyal tarafından absorblanan iyonize radyasyon, hücre içerisinde önemli hedeflerle direkt olarak karşılaşır. Hedefteki uyarılmış durumdaki atomların biyolojik değişikliğe sebep olacak reaksiyonlar zincirini başlatması radyasyonun direkt etkisi olarak bilinir. Radyasyonun hücre içinde diğer atomlarla ya da moleküllerle (özellikle su ile) etkileşerek hasar oluşturacak serbest radikaller meydana getirmesi radyasyonun dolaylı etkisi olarak bilinir (Horrobin, 1991; Greenstock, 1993; Hall, 1998).

Radyasyon etkisiyle oluşan serbest radikallerin en önemlisi $OH\cdot$ radikalidir. $OH\cdot$ radikali diğer hücre bileşenleriyle reaksiyona girerek organik radikaller oluşturur. Bu radikaller membran lipitlerine saldırarak, membran moleküllerinin akışkanlığını, geçirgenliğini ve yapısını bozan bir zincir reaksiyonu başlatırlar (Archer ve Wills, 1973).

İyonize radyasyon, biyolojik sistemlerde $OH\cdot$ radikali, $O_2^{\cdot-}$ radikali ve H_2O_2 oluşturarak meydana gelen serbest radikal reaksiyonlarıyla çeşitli doku hasarlarına neden olur (Kawai vd., 1989).

Çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar, serbest radikaller, lipit peroksidasyonu ve peroksidasyon ürünleri ile kanserojenler arasında bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Birçok kanserojen maddenin hücre etrafındaki oksidan stresi arttırarak kansere sebep olduğu anlaşılmıştır. Bu maddeler SOD, GPx ve CAT aktiviteleri dahil hücrenin antioksidan savunmasında ani ve sürekli bir azalmaya sebep olurlar. Serbest radikal üreten birçok bileşiğin, in vivo tümörleri ilerlettikleri gösterilmiştir. Radyasyon da serbest radikal üretimi ile kansere sebep olur (Akkuş, 1995).

İyonize radyasyon hücelere zarar verir ve oksidatif strese neden olur (Toule, 1987; Wallace, 1998). Hidroksil radikalinin ($OH\cdot$), organizmada üretilen tüm serbest radikallerin en zararlısı olduğu kabul edilmektedir. İyonize radyasyon ışınlama ve absorblama dozlarına, ışınlamanın sürekli veya kesikli olmasına ve ışınlanan

dokunun radyasyona karşı dayanıklılığına bağılı olarak canlı hücrelerde çeşitli değışikliklere sebep olurlar. Reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve serbest radikaller nükleik asitler, lipitler, proteinler ve karbonhidratlar gibi hücrenel makromoleküllere zarar verirler. İyonize radyasyonun canlı hücrelerle etkileşimi, çeşitli reaksiyon ürünlerine ve kompleks zincir reaksiyonlarına neden olur (Sies, 1986).

Farelerde yapılan deneysel çalışmaları iyonize radyasyonun membran hasarı üzerindeki etkisini göstermiştir. Sprague-Dawley türü erkek fareler 800 cGy radyasyonla tüm vücutları ışınılandıktan sonra oksidasyonun arttığı gözlenmiştir (Karbownik ve Reiter, 2000).

İyonize radyasyon hasarından korunmada antioksidan enzimler oldukça önemlidir (Scott vd., 1989).

Düşük dozdaki radyasyon uygulamalarının koruyucu etkisi kanıtlanmıştır (Wolf, 1996; 1998). Düşük seviyedeki iyonize radyasyon, fizyolojik mekanizmanın koruyuculuğunu uyarır ve koruyucu görevine karşı adapte olmasını sağlar. Koruma görevine karşı adapte olmasını sağlayan dozlar genellikle 0,5 Gy in altındaki dozlardır (Karbownik ve Reiter, 2000).

Düşük dozdaki iyonize radyasyonun antioksidan özelliklerini araştırmak için yüksek dozun hasar etkisine karşı, yüksek doz verilmeden önce koruyucu etki olarak düşük dozda iyonize radyasyon verilmiştir. Oksidatif hasarın farklı parametrelerini kullanarak yapılan çalışmalarda düşük dozdaki iyonize radyasyonun antioksidan kadar iyi olduğu gözlenmiştir (Zhang vd., 1998; Kojima vd., 1998). Fare beynindeki LPO (Lipit peroksidasyon) ya karşı 50 cGy iyonize radyasyon ile antioksidan melatoninin koruyucu etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada koruyucu etkilerin benzer olduğu gözlenmiştir (Kojima vd., 1999).

Yapılan bir çalışmada (Kaya vd., 1999) Wistar türü dişi fareler 12 saat aralıkla iki kez 360 cGy lik radyasyonla ışınlanmıştır. Işınlamadan altı saat sonra MDA seviyelerinde anlamlı artış gözlenmiştir.

Serhatlıoğlu ve arkadaşları, radyoloji bölümünde çalışan 51 (26 kadın, 25 erkek) teknik personel ile radyasyon ile çalışmayan 27 (8 kadın, 19 erkek) sağlıklı insanın MDA aktivite düzeylerini araştırmışlardır. Radyasyonla çalışan personelden 19 nun radyasyonla çalışma süresi 5 yıldan fazla, 32 personelin radyasyonla çalışma süresi 5 yıldan azdır. Araştırma sonunda bizim çalışmamızda gözlemlediğimiz gibi radyasyonla çalışan personelin MDA aktivite düzeyleri, radyasyonla çalışmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Serhatlıoğlu vd., 2003).

Çalışmamızda, Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi yapılan hastalarda MDA düzeyi, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. 1 saat sonraki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tc^{99m} - DTPA ile böbrek sintigrafisi yapılan hastalarda MDA düzeyi, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre artmıştır. 3 saat sonraki artış istatistiksel olarak anlamlıdır.

Talyum-201 ile miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan hastalarda MDA düzeyi, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.

Tc^{99m} - MDP ile kemik sintigrafisi ve I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılan hastalarda MDA aktiviteleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.

Çalışmamızda tüm hastalardaki MDA düzeyleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalırken, 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır. 3. saatten sonra antioksidan savunma sistemi zayıflamış olabilir.

Radyasyon etkisiyle antioksidan enzimlerin kapasitesinin üstünde serbest radikal oluşmuş olabilir. Antioksidan enzimlerin kapasitesinin üstündeki radikaller zincir reaksiyonlarına neden olarak lipit peroksidasyonu ürünü olan MDA' yı arttırmış olabilir (Weiss, 1986).

Hardmeier ve arkadaşları iyonize radyasyon verildikten birkaç dakika sonra SOD ve diğer antioksidan enzim aktivitelerinde artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir (Hardmeier vd., 1997)

Yüksek dozlarda X ışını ile ışınlama sonrası organizmadaki SOD aktivitesi azalmıştır. SOD arttırılan lipit peroksidasyonunu inhibe etmektedir (Bartosz vd., 1979) SOD, süperoksit anyonunu daha az tehlikeli olan hidrojen peroksite dönüştürür (Boyunağa ve Çelik, 1996).

Yamaoka ve arkadaşları ratlara değişen dozlarda tüm vücut ışınlaması uygulayıp, ışınlamadan dört saat sonra çeşitli dokularda ve serumda SOD aktivitelerindeki değişiklikleri incelemiştir. 2,5 Gy ve 5 Gy'lik dozlarda ışınlama sonrasında timus, dalak ve kemik iliğinde SOD aktiviteleri kontrol grubuna göre azalmıştır (Yamaoka vd., 1991).

Miura ve arkadaşları ratlara 7,5 Gy ve 15 Gy lik dozlarda tüm vücut ışınlaması uygulayıp, ışınlamadan sonra karaciğer homojenatlarında SOD aktivitesini incelemiştir. SOD aktivitesinin anlamlı olarak değişmediğini rapor etmişlerdir (Miura vd., 1997).

Çalışmamızda, SOD Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi yaptıran hastalarda SOD aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre artarken, 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır.

Tc^{99m} - DTPA ile böbrek sintigrafisi yapılan hastalarda SOD aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre azalırken, 3 saat sonra tetkik öncesine göre artmıştır.

Tc^{99m} - MDP ile kemik sintigrafisi yapılan hastalarda SOD aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalırken, 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.

Talyum-201 ile miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan hastalarda SOD aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır.

I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılan hastalarda SOD, aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. 3 saat sonraki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamızda tüm hastalardaki SOD aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. 1 saat sonraki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır.

Kandasamy ve arkadaşları rat beyin dokusunda radyasyon etkisiyle oluşan serbest radikalleri temizlemek için GPx'in kullanıldığını ve GPx' in aktivitesinin azaldığını belirtmişlerdir (Kandasamy vd., 1993).

Çalışmamızda, Tc^{99m} - DTPA ile böbrek sintigrafisi yapılan hastalarda GPx aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat sonra tetkik öncesine göre artarken, 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır.

Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi, Tc^{99m} - MDP ile kemik sintigrafisi, Talyum-201 ile miyokard perfüzyon sintigrafisi ve I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılan hastalarda GPx aktiviteleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. Tc^{99m} - MDP ile kemik sintigrafisi yapılan hastalardaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamızda tüm hastalardaki GPx düzeyleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. 3 saat sonraki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır.

Farelerde toksik dozlarda radyasyon uygulandıktan sonra plazma lipit peroksidasyonunda artış olduğu, hücre içi antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir. (Yardımcı vd., 1998).

Hastalarda tümörün gelişmesini engellemek için yapılan tüm vücut ışınlamalarında plazmada toplam antioksidan kapasitelerin azaldığı gözlenmiştir (Chevion vd., 1999).

Büyükokuroğlu ve arkadaşları, Sprague-Dawley türü erkek fareleri Co-60 radyoterapi cihazı ile 30 dakika boyunca tüm vücut ışınlamasına maruz bırakmışlardır. Işınlamadan 2 saat sonra farelerden kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örneklerinde MDA, SOD ve GPx çalışılmıştır. MDA düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı, SOD ve GPX aktivitelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (Büyükokuroğlu vd., 2003).

Çalışmamızda, Talyum-201 ile miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan hastalarda CAT aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. 1 saat sonraki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamızda, Tc-99m perteknetat ile tiroid, Tc^{99m} - DTPA ile böbrek, Tc^{99m} - MDP ile kemik sintigrafileri ve I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılan hastalarda CAT aktiviteleri, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre azalmıştır. I-131 ile hipertiroidi tedavisi yapılanlar dışında CAT aktivitesindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamızda tüm hastalardaki CAT aktivitesi, radyofarmasötik verildikten 1 saat ve 3 saat sonra tetkik öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır.

Çalışmamızda bulmuş olduğumuz enzim aktivite düzeylerinin kullanılan radyofarmasötiklerin efektif yarı ömürlerine bağlı olarak değişiklik gösterdiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; çalışma konumuzu oluşturan nükleer tıp uygulamalarında hastaların MDA düzeyleri ve SOD, GPx ve CAT aktivite düzeyleri değişmektedir. Diagnostik nükleer tıp uygulamalarındaki radyasyon dozları ile ilgili herhangi bir hastalık bildirimini olmamıştır. Bununla birlikte bizim bulgularımız bu konuda geniş serili prospektif araştırmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Aebi, H., (1984). Catalase in vitro. *Enzymol.*, 105, 121-126.
- Akkuş, İ., (1995). Serbest Radikaller ve Fizyolojik Etkileri. Mimoza yayınları 134s. Konya.
- Archer, J.F., Wills, E.D., (1973). Effects of Ionizing Radiation on Sulphydryl and Disulphide Components of Cultered Mammalian Cells. *Int. Journal Radiation Biology.* 23, 571-581.
- Aydın, A., Sayal, A., Işimer, A., (2001). Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi No: 20, 75s.* Ankara.
- Balcıoğlu, A., (1993). Nitrik Oksit: Yeni Biyolojik İkincil Haberci. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık fakültesi Dergisi*, 13, 31-45.
- Barber, D.A., Harris, S.R., (1994). Oxygen Free Radicals and Antioxidants: A rewiev. *Am. Pharmavy.* 34(9), 26-35.
- Bartosz, G., Leyko, W., Friend, R., (1979). Is Superoxide Dismutase a Physiological Radioprotector. *Experientia.* 35 (9), 1194.
- Basaga, H.S., (1990). Biochemical Aspects of Free Radicals. *Biochem. Cell Biol.* 68, 989-998.
- Bast, A., Haenen, G,R,M,M., Doelman C,J,A., (1991). Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am. J. Med.*, 91, 3625-3635.
- Bayhan, H., (1994). Nükleer Tıp Ders Notları. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi*, 287s. Ankara.
- Bayhan, H., (2001). Parçacık Hızlandırıcılar ve Nükleer Tıp. I. Ulusal Parçacık Hızlandırıcıları ve Uygulamaları Kongresi, TAEK, Ankara.
- Bayhan, H., (2002). Nükleer Tıp Terimler ve Birimler Kılavuzu.
- Brunori, M., Rotilio, G., (1984). Biochemistry of Oxygen Radical Species. *Method. Enzymol.*, 105,22-35.
- Bilinski, T., Litwinska, J., Blaszczyński, M., Andrzej, B., (1989). Süperoxide Dismutase Deficiency and The Toxicity of The Products of Autooxidation of Polyunsaturated Fatty Acid in Yeast. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1001, 102-106.
- Boyunağa, H., Çelik, C., (1996). Serbest Radikaller ve Hücresel Denge. *Bilim Teknik Dergisi.* 347 (10), 98-100.

- Büyükokuroğlu, M.E., Taysı, S., Koç, M., Bakan, N., (2003). Dantrolene protects erythrocytes against oxidative stress during whole-body irradiation in rats. *Cell Biochemistry and Function*. 21, 127-131.
- Carey, J.E., Kline, R.C., Keyes, J.W., (2000). *CRC Manual of Nuclear Medicine Procedures*. 4th Edition. CRC Press, Inc. No: 82-9496, 231s. Boca Raton, Florida.
- Cheeseman, K.H., Slater, T.F., (1993). An Introduction to Free Radical Biochemistry. *Br. Med. Bull.* 49(3),479-480.
- Chevion, S., Or, R., Berry, E.M., (1999). The antioxidant status of patients subjected to total body irradiation. *Biochem Mol Biol Int.* 47, 1019-1027.
- Cohen, B.L., (1995). Test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis in the low dose rate region. *Health Phys*, 68, 157.
- Demir, M., (2000). *Nükleer Tıp Fiziği*. İstanbul Üniversitesi Yayını, No: 4252. İstanbul.
- Drapper, H.H., Hadley, M., (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peoxidation. *Methods Enzymol.*, 186, 421-431.
- Early, P.J, Sodee, D.B., (1995). *Principles and Practice of Nuclear Medicine (Second Edition)*. Mosby- Year Book, St Louis.
- Elgazzar, A.H., (2001). *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*. Springer, 381s. New York.
- Erden, M., (1992). Serbest radikaller . *T. Klin. Tıp Bilimleri Dergisi*. 12, 201-207.
- Erdik, E., (1998). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Gazi Kitabevi, 82, 94 s.
- Freeman, B.A., Crapo, J.D., (1982). Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.*, 47, 412-426.
- Fridovich, I., (1997). Superoxide anion radical, superoxide dismutases and related matters. *J. Biological Chemistry*, 272(30), 185-18525.
- Göksel, S., (1973). *Radyasyonların Biyolojik Etkileri ve Radyasyon Koruması*. İTÜ Nükleer Enerji Enstitüsü Yayınları, İstanbul.
- Greenstock, C.L., (1993). Radiation and Aging: Free Radical Damage, Biological Response and Possible Antioxidant Intervention. *Med. Hypotheses*. 41, 473-482.

- Guemouri, L., Artur, Y., Herbeth, B., Jeandel, C., Cuny, G., Siest, G., (1991). Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clin. Chem.*, 37(11), 1932-1937.
- Hall, J.E., (1998). *Radiobiology for the Radiobiologist*. 3rd edition, J.B. Lippincott Comp., Philadelphia.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., (1989). Oxygen radicals and singlet oxygen. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford, Clarendon. 93-109.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., Cross, C.E., (1993). Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med*. 119(6), 598-613.
- Halliwell, B., (1994). Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The Lancet*. 344, 721-24.
- Hardmeier, R., Hoeger, H., Kircher, S.F., Khoschorur, A., Lubec, G., (1997). Transcription and Activity of Antioxidant Enzymes After Ionizing Irradiation in Radiation-Resistant and Radiation-Sensitive Mice. *Proc Natl. Acad. Sci*. 94, 7572-7576.
- Horrobin, D.F., (1991). Is the Main Problem in Free Radical Damage Caused by Radiation, Oxygen and Other Toxins the Loss of Membrane Essential Fatty Acids Rather than the Accumulation of Toxic Materials? *Med. Hypotheses*. 35, 23-26.
- Igari, T., Kaneda, H., Hourichi, S., Onu, S., (1982). A remarkable increase of superoxide dismutase activity in synovial fluid of patient with rheumatoid arthritis. *Clin Orthop and Related Research*. 162, 282-287.
- International Commission on Radiological Protection 1998 ICRP publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Oxford, Elsevier Science.
- Kandasamy, S.B., Kumar, K.S., Harris, A.H., (1993). Involvement of Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase in Attenuation of Radiation-Induced Hyperthermia by Interleukin-1 α in Rats. *Brain Res*. 606, 106-110.
- Kajihara, J., Enomoto, M., Katoh, K., Mitsuta, K., Konho, M., (1990). Relationship between the ligand structure of copper and stability of superoxide dismutase. *Agric. Biol. Chem.*, 54(2), 495-499.
- Karbownik, M., Reiter, R.J., (2000). Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Experimental Biology and Medicine*. 225, 9-22.

- Kaya, H., Delibas, N., Serteser, M., Ulukaya, E., Özkaya, O., (1999). The effect of melatonin on lipid peroxidation during radiotherapy in female rats. *Strahlenther Onkol.* 175, 285-288.
- Kawai, S., Kasashima, K., Tomita, M., (1989). High Performance Liquid Chromatographic Determination of Malonaldehyde in Serum. *Journal Chromatogr.* 27 (495), 235-238.
- Klebanoff, S.J., (1980). Oxygen Metabolism and Toxic Properties of Phagocytes. *Ann. Int. Med.* 93, 480-489.
- Kojima, S., Matsuki, O., Nomura, T., Kubodera, A., Honda, Y., Honda, S., Tanooka, H., Wakasugi, H., Yamaoka, K., (1998). Introduction of mRNAs for glutathione synthesis-related proteins in mouse liver by low doses of γ -rays. *Biochim Biophys Acta.* 1381, 312-318.
- Kojima, S., Matsuki, O., Nomura, T., Yamaoka, K., Takahashi, M., Niki, E., (1999). Elevation of antioxidant potency in the brain of mice by low-dose γ -ray irradiation and its effect on 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced brain damage. *Free Radic Biol Med* 26, 388-395.
- Koshland, D.E., Sancar, A., Hanawalt, P.C., Modrich, P., (1994). DNA repair enzymes and mechanisms. *Science*, 266, 1925-1927.
- Markesbery, W.R., (1997). Oxidative Stress Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Free Radical Biology And Medicine.* 23(1),134-147.
- Martin, A., Harbison, S.A., (1986). *An Introduction to Radiation Protection.* Chapman and Hall, 3rd ed. London.
- Maruin, L.S., Mccord, J.M., (1975). Protection of phagocytosing leukocytes by superoxide dismutase. *J. Clin. Invest.*, 56, 1319-1323.
- Mccord, J.M., Fridovich, I., (1969). Superoxide dismutase. *J. Biological Chemistry*, 244(22), 6049-6055.
- Mccord, J.M., Day, E.D., (1978). Superoxide-dependent production of hydroxyl radical catalyzed by iron – EDTA complex. *FEBS Letters*, 86(1), 139-142.
- Mccord, J.M., (1985). Oxygen Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury. *New Engl. J. Med.* 17, 159-163.
- Mccord, J.M., (1993). Human Disease, Free Radicals, and The Oxidant/Antioxidant Balance. *Clin. Biochem.* 26, 351- 357.
- Miura, Y., Anzai, K., Urano, S., Ozawa, T., (1997). In Vivo Electron Paramagnetic Resonance Studies On Oxidative Stress Caused by X-Irradiation in Whole Mice. *Free Radical Biol. Med.* 23 (4), 533-540.

- Paglia, D.E., Valentine, W.N., (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.*, 70(9), 158-169.
- Prasad, K.N., (1995). *Handbook of radiobiology*, CRC Press, 2nd edn. Boca Raton.
- Reiter, R.J., (1998). Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin. *Progress in Neurobiology*. 56, 359-384.
- Scott, M.D., Meshnick, S.R., Eaton, J.W., (1989). Superoxide Dismutase Amplifies Organismal Sensitivity to Ionizing Radiation. *J. Biol.* 264, 2498-2501.
- Serhatlıoğlu, S., Gürsu, F.M., Gulcü, F., Canatan, H., Gökmerdan, A., (2003). Levels of paraoxonase and arylesterase activities and malondialdehyde in workers exposed to ionizing radiation. *Cell Biochem Function*. 21, 371–375.
- Shimizu, N., Kobayashi, K., Hayashi, K., (1984). The reaction of superoxide radical with catalase. *J. Biological Chemistry*, 259(7), 4414-4418.
- Sorenson, J.A., Phelps, E.M., (1987). *Physics in Nuclear Medicine (Second Edition)*. Grune and Stratton Philadelphia.
- Sies, H., (1986). Biochemistry of oxidant stress. *Angew Chem Int Ed Engl*. 25, 1058-1071.
- Sies, H., Stahl, W., (1995). Vitamins E and C, beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. *American J. Clinical Nutrition*, 62, 1315-1321.
- Simonian, N.A., Coyle, J.T., (1996). Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 36, 83-106.
- Toule, R., (1987). Radiation-induced DNA damage and its repair. *Int J Radiation Biol.* 51, 573-589.
- United Nations Environment Program, (1998). *Radiation doses, effects, risks*. Blackwell, Oxford.
- Urgancıoğlu, İ., Karadeniz, C., Şengün, A., (1976). *Radyoizotopların Biyolojide ve Tıpta Kullanılması*. Fen Fakültesi Basımevi, İstanbul.
- Wallace, S.S., (1998). Enzymatic processing of radiation-induced free radical damage in DNA. *Radiation Res.* 150, 60-79.
- Ward, J.F., (1998). DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation and reparability. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 35, 95.

- Weiss, S.J., (1986). Oxygen, Ischemia and Inflammation. *Acta Physiol. Scand*, 548,9-13.
- Wheeler, C.R., Salzman, J.A., Elsayed, N.M., Omeya, S.T., Korte, D.W., (1990). Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity. *Analytical Biochemistry*, 184, 193-199.
- Winrow, V.R., Winyard, P.G., Morris, C.J., Blake, D.R., (1993). Free radicals in inflammation: Second messengers and mediators of tissue destruction. *Dr MED Bull.*, 49, 506-522.
- Wolf, S., (1996). Aspects of the adaptive response to very low doses of radiation and other agents. *Mutat Res.* 358, 135-142.
- Wolf, S., (1998). The adaptive response in radiobiology: Evolving insights and implications. *Environ Health Perspect.* 106, 277-283.
- Woolliams, J.A., Wiener, G., Anderson, P.H., McMurray, C.H., (1983). Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and in the blood in various breed crosses of sheep. *Res. Vet. Sci.*, 253-256.
- Yamaoka, K., Edamatsu, R., Morl, A., (1991). Increased SOD Activities and Decreased Lipid Peroxide Levels Induced by Low Dose X Irradiation in Rat Organs. *Free Radical Biol. Med.* 11, 299-306.
- Yardımcı, S., Sunguroğlu, K., Köksal, N., Delibaşı, T., Cengiz, M., Yavuzer, S., (1998). Protective effects of catalase pretreatment on lipid peroxidation induced by whole-body gamma-irradiation in rats. *Journal of Ankara Medical School.* 20, 69-71.
- Yıldız, M., Oyar, O., Gülsoy, U.K., Yeşildağ, A., Baykal, B., Köroğlu, M., (2003). *Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta.*
- Yıldız, M., Çiçek, E., (2004). İyonize radyasyonun biyolojik etkileri. *Sendrom (Baskıda).*
- Yülek, G.G., (1992). *Radyasyon Fiziği ve Radyasyondan Korunma. Sek Yayınları No: 14, 198s. Ankara.*
- Zhang, H., Zheng, R.L., Wei, Z.Q., Gao, O.X., Chen, W.Q., Wang, Z.H., He, J., Liang, J.P., Han, G.W., Huang, T., Li, Q., Xie, H.M., Zhang S.M., Cai, X.C., (1998). Effects of pre-exposure of mouse testis with low dose $^{16}O^{8+}$ ions or ^{60}Co γ -rays on sperm shape abnormalities, lipid peroxidation and superoxide dismutase (SOD) activity induced by subsequent high-dose irradiation. *Int J Radit Biol.* 73, 163-167.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ekrem Çiçek
Doğum Yeri : Gaziantep
Doğum Tarihi: 17/11/1973
Medeni Hali : Evli, bir çocuk babası

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise : 1988 – 1991 Gaziantep Atatürk Lisesi
Lisans : 1991 – 1997 Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü
Yüksek Lisans : 1999 – 2001 Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstit.
Yabancı Dil : İngilizce

İş Deneyimi:

2000 – Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Okutmanı